

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

*На правах рукописи*

**АНТРОПОВА ОКСАНА СЕРГЕЕВНА**

*УДК 616-001.17-036.88(477.62)*

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ  
СМЕРТЕЛЬНОЙ И НЕСМЕРТЕЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ  
В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ**  
(клинико-экспериментальное исследование)

14.03.03 – патологическая физиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
**Стрельченко Юрий Игоревич,**  
доктор медицинских наук, доцент

*Экземпляр идентичный всем  
существующим у Учёного секретаря  
Диссертационного совета Д 01.022.05*

Донецк – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава I ПАТОГЕНЕЗ, МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ И ОЖОГОВОГО СЕПСИСА (аналитический обзор литературы).....	17
Глава II МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	67
Глава III ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕСМЕРТЕЛЬНОЙ И СМЕРТЕЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ.....	85
Глава IV ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА НЕСМЕРТЕЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ И ОЖОГОВОГО СЕПСИСА.....	99
Глава V МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА НЕСМЕРТЕЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ.....	109
Глава VI ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СМЕРТЕЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ.....	117
Глава VII ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ, МОДЕЛИРУЕМОЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	131
Глава VIII МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СМЕРТЕЛЬНОГО ИСХОДА ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ. МОДЕЛЬ ЭКСТРАПОЛЯЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА.....	148
Глава IX ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ.....	161
АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	166
ВЫВОДЫ.....	189
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	198
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	200
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	201

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

<b>CD</b>	– кластер дифференцировки	<b>ОР</b>	– отношение рисков
<b>T<sub>3</sub></b>	– трийодтиронин	<b>ОЦК</b>	– объём циркулирующей крови
<b>T<sub>4</sub></b>	– тироксин	<b>п / я</b>	– палочкоядерный
<b>Ig</b>	– иммуноглобулин	<b>ПИ</b>	– протромбиновый индекс
<b>IL</b>	– интерлейкин	<b>ПРЛ</b>	– пролактин
<b>Pg</b>	– простагландин	<b>ПССМ</b>	– периферическое сопротивление сосудов мозга
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	– фактор некроза опухоли- $\alpha$	<b>ПТГ</b>	– паратиреоидный гормон
<b>A</b>	– адреналин	<b>РААС</b>	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
<b>АД</b>	– артериальное давление	<b>СИ</b>	– сердечный индекс
<b>АДГ</b>	– антидиуретический гормон	<b>ССВО</b>	– синдром системного воспалительного ответа
<b>АКТГ</b>	– адренокортикотропный гормон	<b>СИМК</b>	– систолический индекс мозгового кровотока
<b>АлАТ</b>	– аланинамино-трансфераза	<b>с / я</b>	– сегментоядерный
<b>АРП</b>	– активность ренина плазмы	<b>СОД</b>	– супероксиддисмутаза
<b>АсАТ</b>	– аспаратамино-трансфераза	<b>СОМК</b>	– систолический объём мозгового кровотока
<b>АХ</b>	– ацетилхолин	<b>СОЭ</b>	– скорость оседания эритроцитов
<b>ДИ</b>	– доверительный интервал	<b>СРБ</b>	– С-реактивный белок
<b>ДК</b>	– диагностический коэффициент	<b>СТГ</b>	– соматотропный гормон
<b>КОЕ</b>	– колониеобразующая единица	<b>СЭИ</b>	– синдром эндогенной интоксикации
<b>КРФ</b>	– кортикотропин-релизинг фактор	<b>ТЛ</b>	– тиролиберин
<b>ГГТП</b>	– $\gamma$ -глутамил-транспептидаза	<b>ТПГ</b>	– толерантность плазмы к гепарину
<b>ДК</b>	– диеновые конъюгаты ненасыщенных жирных кислот	<b>ТСГ</b>	– тироксинсвязывающий глобулин
<b>ИРИ</b>	– иммунорегуляторный индекс	<b>ТТГ</b>	– тиреотропный гормон
<b>Кс</b>	– кортикостерон	<b>УОК</b>	– ударный объём крови
<b>КФ</b>	– кислая фосфатаза	<b>УПСС</b>	– удельное периферическое сопротивление сосудов
<b>КФК</b>	– креатинфосфокиназа	<b>УПССМ</b>	– удельное периферическое сопротивление сосудов мозга
<b>ЛГ</b>	– лютеинизирующий гормон	<b>ФИ</b>	– фагоцитарный индекс
<b>ЛДГ</b>	– лактатдегидрогеназы	<b>ФСГ</b>	– фолликуло-стимулир. гормон
<b>ЛСК</b>	– линейная скорость кровотока	<b>ФЧ</b>	– фагоцитарное число
<b>МДА</b>	– малоновый диальдегид	<b>цАМФ</b>	– циклич. аденозинмонофосфат
<b>МКБ</b>	– междунар. классификация болезней	<b>ЦВД</b>	– центральное венозное давление
<b>МОМК</b>	– минутный объём мозгового кровотока	<b>цГМФ</b>	– циклич. гуанозинмонофосфат
<b>МОК</b>	– минутный объём крови	<b>ЦИ</b>	– церебральный индекс
<b>МСМ</b>	– молекулы средней массы	<b>ЦИК</b>	– циркулирующие иммунные комплексы
<b>ОПСС</b>	– общее периферич. сопротивл. сосудов	<b>ЧСС</b>	– частота сердечных сокращений
<b>ОСК</b>	– объёмная скорость кровотока	<b>ЩФ</b>	– щелочная фосфатаза
<b>НА</b>	– норадреналин	<b>ЮГА</b>	– юктагломерулярный аппарат

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Ожоговая болезнь продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей, так как является одной из частых причин летальности и инвалидизации пострадавших (Фисталь Э. Я., 2014-2019; Кострубицкий А. А., 2018). За 12 месяцев 2020 года на территории Донецкой Народной Республики произошло 13 441 пожаров и загораний, в которых погиб 181 человек, в том числе двое детей. Количество пожаров (загораний) в сравнении с аналогичным периодом 2019 года увеличилось на 111 % (2019 г. 6 357 пожаров и загораний), также увеличилось количество погибших людей на 20 % (2019 г. 151 человек, в том числе шестеро детей). Материальный ущерб составил 199 млн. 435 тыс. рублей (Республиканский Центр организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий Донецкой Народной Республики).

**Степень разработанности темы.** Патогенез ожоговой болезни имеет сложный и ещё не до конца изученный патогенез. Большой вклад в её понимание в разные годы внесли видные учёные: Ельский В. Н. (с 1995 г.), Фисталь Э. Я. (с 1976 г.), Кривобок Г. К. (с 1995 г.). Известен факт, что каждые три года научные данные могут устаревать, а каждые пять лет – пересматриваться. За последние семь лет накопилось достаточно материала, чтобы сделать первые обобщённые выводы по особенностям эпидемиологии, этиологии, саногенеза, патогенеза, танатогенеза и исходов ожоговой травмы в Донецкой Народной Республике. Эти данные будут полезны как для теоретической, так и для клинической и профилактической медицины. Наличие смертности (8,3 % среди всех причин смерти от травм) и летальности (от 1,5 % до 1,7 %) от ожоговых травм делает перспективным дальнейшее изучение ожоговой болезни.

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ эпидемиологии, этиологии, саногенеза, патогенеза и танатогенеза смертельной и несмертельной ожоговой травмы в Донецком регионе для разработки патогенетической математической модели прогноза её исходов.

**Задачи исследования:**

1. Выяснить особенности эпидемиологии и этиологии смертельной и несмертельной ожоговой травмы в Донецкой Народной Республике за период военного конфликта.
2. Обозначить особенности саногенеза и патогенеза тяжёлой ожоговой болезни на основании изучения клинического материала.
3. Выяснить судебно-медицинские, патоморфологические, токсикологические и клиничко-лабораторные особенности танатогенеза смертельной ожоговой болезни на основании изучения актов судебно-медицинского исследования.
4. Установить патогенетические особенности, адаптивные и дезадаптивные границы показателей жизнедеятельности при смертельной и несмертельной ожоговой болезни в эксперименте.
5. Проанализировать и выявить различия в саногенезе и патогенезе ожоговой болезни у экспериментальных животных и пострадавших лиц, разработать модель конвертации и дать рекомендации о возможности экстраполяции экспериментальных данных на организм человека.
6. Выявить патогенетические предикторы и разработать способ прогнозирования осложнений и исходов ожоговой болезни в клинике и в эксперименте.
7. Обосновать оптимизацию интенсивной терапии с учетом особенностей саногенеза и патогенеза ожоговой болезни, динамики патологического процесса и комплексного влияния фармакологических препаратов при тяжелой ожоговой травме.

8. Синтезировать частные схемы и общую патогенетическую концепцию ожоговой болезни в Донецком регионе на основании клинико-лабораторного, судебно-медицинского и экспериментального материала.

*Объект исследования:* смертельная и несмертельная ожоговая болезнь.

*Предмет исследования:* эпидемиологические (заболеваемость, смертность, возрастные и половые особенности), этиологические (источник ожога), судебно-медицинские, патоморфологические (изучение тканей лёгких, почек, печени, сердца, головного мозга, селезёнки, красного костного мозга и кожи), токсикологические (изучение отравлений алкоголем и угарным газом), клинико-лабораторные (гемодинамические (центральная, церебральная гемодинамика и микроциркуляция), биохимические (электролиты, метаболизм, оксидантно-антиоксидантная система, активность ферментов), иммунологические (лейкоциты, иммуноглобулины, цитокины, фагоцитоз), микробиологические (микробный пейзаж раны, гемокультуры, чувствительность микроорганизмов к антибиотикам) и нейроэндокринные (гормоны и нейромедиаторы) особенности патогенеза, саногенеза и танатогенеза ожоговой болезни и её исходы.

**Связь работы с научными программами, темами.** Диссертационная работа выполнена согласно плану научно-исследовательских работ кафедр патологической физиологии им. проф. Н. Н. Транквилитати, судебной медицины и медицинского права, комбустиологии и пластической хирургии факультета интернатуры и последипломного образования ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО и Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк. Она является фрагментом научно-исследовательских тем: «Моделирование и патогенетические механизмы ожоговой травмы и их коррекция поляризованным светом» (№ госрегистрации 0110U007769, шифр темы УН 11.01.02), «Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения

больных с термическими поражениями, ранами, хроническими эрозивно-язвенными поражениями кожи, разработка и оптимизация методики ранней хирургической реабилитации пострадавших», шифр УН 19.03.09 и «Сравнительная патология (эпидемиология, этиология, патогенез, гендерные и возрастные особенности, исходы и осложнения) несмертельной, смертельной и экспериментальной ожоговой болезни Донецкого региона за годы локального военного конфликта»

Тема диссертации и научный консультант утверждены на заседании Учёного совета ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, протокол № 9 от 12 ноября 2021 г.

**Научная новизна.** Впервые определены особенности эпидемиологии (заболеваемость, смертность, возрастные и половые особенности) и этиологии (источник ожога) смертельной и несмертельной ожоговой травмы в Донецкой Народной Республике за период военного конфликта.

Впервые определены судебно-медицинские, патоморфологические (изучение тканей лёгких, почек, печени, сердца, головного мозга, селезёнки, красного костного мозга и кожи), токсикологические (изучение отравлений алкоголем и угарным газом), клинико-лабораторные (гемодинамические, биохимические, иммунологические), микробиологические (микробный пейзаж раны, гемокультуры, чувствительность микроорганизмов к антибиотикам) и нейроэндокринные особенности смертельной и несмертельной ожоговой болезни в Донецкой Народной Республике за период военного конфликта.

Впервые выявлено максимальное количество гемодинамических, биохимических, иммунологических, микробиологических и нейроэндокринных предикторов отягощения и разработана патогенетическая математическая модель для прогнозирования осложнений и исходов ожоговой болезни у пострадавших лиц и excel-калькулятор – для прогнозирования её исходов у экспериментальных животных. Проанализированы и определены

адаптивные и дезадаптивные границы показателей жизнедеятельности при смертельной и несмертельной ожоговой травме в эксперименте, рассчитаны коэффициенты отягощения. Проанализированы и определены различия в саногенезе, патогенезе и танатогенезе начального периода смертельной и несмертельной ожоговой болезни в эксперименте.

Проанализированы и выявлены различия в саногенезе и патогенезе смертельной и несмертельной ожоговой болезни у экспериментальных животных и пострадавших лиц, рассчитаны поправочные коэффициенты, разработана модель конвертации и даны рекомендации о возможности экстраполяции экспериментальных данных на организм человека.

Уточнены ключевые звенья и синтезированы частные схемы и общая концепция саногенеза, патогенеза и танатогенеза смертельной ожоговой болезни в Донецком регионе за период военного конфликта.

Зарегистрированы рационализаторские предложения: № 6400 «Способ прогнозирования неблагоприятного исхода травмы у лабораторных животных», № 6399 «Способ прогнозирования исхода травмы», № 6401 «Способ преобразования данных, полученных в эксперименте, в показатели, прогнозируемые у человека» и № 6561 «Способ прогнозирования развития раннего и позднего ожогового сепсиса».

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты исследования актуализировали саногенез, патогенез и танатогенез смертельной и несмертельной ожоговой болезни. Они легли в основу метода прогнозирования осложнений и исходов ожоговой болезни, необходимы для адекватного выбора и оценки современных методов и средств лечения пострадавших с ожоговой травмой. Это позволит снизить летальность и инвалидизацию, избежать развития тяжелых септических осложнений ожоговой болезни. Уточнённая концепция саногенеза, патогенеза и танатогенеза ожоговой болезни используется в педагогическом процессе для

студентов, интернов, ординаторов, врачей-курсантов и аспирантов на кафедрах патологической физиологии им. проф. Н. Н. Транквилитати, судебной медицины и медицинского права и комбустиологии и пластической хирургии факультета интернатуры и последипломного образования ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Полученные гемодинамические, биохимические, иммунологические, микробиологические и нейроэндокринные предикторы несмертельного и смертельного исхода ожоговой болезни, коэффициенты отягощения и поправочные коэффициенты экстраполяции данных, полученных в эксперименте на организм человека, будут полезны для научно-исследовательских институтов и лабораторий, которые занимаются изучением ожоговой болезни. Новый способ прогнозирования осложнений и исходов ожоговой болезни будет полезен для комбустиологических, травматологических и хирургических клиник, отделений интенсивной терапии и реанимации для сортировки пострадавших и выбора тактики патогенетического лечения. Результаты данной работы имеют важное социально-экономическое значение и позволят снизить инвалидизацию и смертность от ожоговых травм, а также затраты государства на реабилитацию и лечение такого контингента пострадавших благодаря повышению скорости, объективности и надёжности прогнозирования осложнений и исходов ожоговой болезни.

Полученные данные внедрены в лечебную работу Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы, отдела термических поражений и пластической хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, Республиканского травматологического центра Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк. В научную работу Центральной научно-исследовательской лаборатории и в педагогический процесс кафедр патологической физиологии им. проф. Н. Н. Транквилитати, судебной медицины и медицинского права и

комбустиологии и пластической хирургии факультета интернатуры и последипломного образования ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для широкого применения в ожоговых центрах, в отделениях интенсивной терапии, хирургии и травматологии, оказывающих помощь пострадавшим с ожогами.

**Методология и методы исследования.** Методология исследования включала в себя критический анализ литературы по проблеме патогенеза и оказания помощи пострадавшим с ожоговой травмой, построение научной гипотезы, постановку цели и задач работы, разработку дизайна и протокола исследования, анализ данных классического патофизиологического эксперимента, сбор, обработку и обобщение полученного клинико-лабораторного и судебно-медицинского материала, формулировку выводов и практических рекомендаций. Методология также включала в себя индуктивные (на основании частных фактов к формулировке общих закономерностей) и дедуктивные (на основании общих закономерностей выведение частных предположений) логические операции.

Методы исследования: патофизиологический эксперимент (моделирование ожоговой травмы), патоморфологические (изучение тканей лёгких, почек, печени, сердца, головного мозга, селезёнки, красного костного мозга и кожи), токсикологические (изучение отравлений алкоголем и угарным газом), инструментальные (показатели центральной, церебральной гемодинамики, микроциркуляции), биохимические (электролиты, метаболиты, показатели оксидантно-антиоксидантной системы, активность ферментов), иммуноферментные (уровни гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, кортикоадреналовой, ренин-ангиотензин-альдостерон-вазопрессиновой, гонадной систем, нейромедиаторов ноцицептивной и антиноцицептивной систем), иммунологические (лейкоциты, иммуноглобулины, цитокины,

фагоцитоз), микробиологические (микробный пейзаж раны, гемокультуры, чувствительность микроорганизмов к антибиотикам), клинические (осмотр) и математические (общестатистические и последовательный анализ Вальда).

**Положения, выносимые на защиту:**

1. В Донецкой Народной Республике за период военного конфликта изменились особенности эпидемиологии и этиологии смертельной и несмертельной ожоговой травмы, которые были нами определены. Существуют статистически значимые и нами обозначенные в цифровом значении факторы риска получить смертельную ожоговую травму: мужской пол, ожог открытым пламенем, термоингаляционное поражение, отравление угарным газом, пожилой возраст, большая площадь поражения. Уровень ожогового травматизма в Донецкой Народной Республике, по сравнению с данными Российской Федерации и Украины, в два раза ниже.
2. Саногенез и патогенез тяжёлой ожоговой болезни в Донецком регионе имеет свои особенности, предикторы осложнений и смертельного исхода, которые нами были определены на основании изучения клинического материала. Основанный на их изучении математический патогенетический метод прогнозирования осложнений и исходов ожоговой болезни необходим для адекватного выбора и оценки современных методов и средств лечения пострадавших с ожоговой травмой. Разработанный нами способ можно легко перевести в excel-калькулятор, скопировать на телефон и использовать у постели больного или непосредственно на месте происшествия. Это позволит снизить летальность и инвалидизацию, избежать развития тяжелых септических осложнений ожоговой болезни.
3. Метод гемокультур при развитии раннего ожогового сепсиса является недостаточно информативным. Существуют несоответствия между культурами, высеваемыми из ожоговой раны при раннем ожоговом сепсисе и гемокультурой. Отсутствуют корреляционные связи и

статистически значимые различия между интенсивной и антибиотикотерапией и основными показателями качества лечения (длительностью пребывания пациентов в стационаре, наличием или отсутствием осложнений и смертельных исходов, лейкоцитозом, наличием и длительностью лихорадки, СОЭ, сдвигами лейкоцитарной формулы (как влево, так и вправо)). Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам *in vitro* и *in vivo* существенно различается. В совокупности с выявленной низкой чувствительностью многих (особенно грамотрицательных) микроорганизмов к антибиотикам, можно с осторожностью говорить о кризисе антибиотикотерапии, причём не только в нашей Республике, а и во всём мире.

4. Ранний ожоговый сепсис, особенно развившийся в первые сутки после получения ожоговой травмы, сепсисом, в ортодоксальной дефиниции этого состояния как таковым не является. Это состояние в современной анестезиологической и реаниматологической практике принято называть синдромом системного воспалительного ответа, *system inflammatory response syndrome* и синдромом эндогенной интоксикации, *endogenous intoxication syndrome*. При данных состояниях на первое место в патогенезе выходят не септикопиемия и интоксикация продуктами жизнедеятельности микроорганизмов (которые в крови на первые сутки могут и не обнаруживаться), а повреждение организма и эндотелия сосудов собственными молекулами организма (гиперреактивность): гиперцитокинемия (цитокиновый шторм), резкое повышение проницаемости сосудистой стенки на фоне эндотелиальной дисфункции, иммуннорегуляторный дисбаланс, развитие шоковых органов: лёгких (дистелектазы, эмфиземация), почек (некротический нефроз), шоковой печени и головного мозга. Предлагаемые нами ключевые звенья патогенетической терапии: помимо антибиотико- и инфузионной терапии

следует проводить противоцитокиновую и иммунорегуляторную терапию. Поздний ожоговый сепсис протекает по классической патогенетической схеме, с развитием септикопиемии и очагами гнойных метастазов в различных органах и тканях (гнойная бронхо- и плевропневмония, гнойный менингоэнцефалит, гнойный нефрит, гнойный гепатит) приводящими к последующей выраженной миелоидной гиперплазии костного мозга бедра и гиперплазии ретикулоэндотелия селезенки.

5. Саногенез, патогенез и танатогенез начального периода смертельной и несмертельной ожоговой болезни в эксперименте имеет проанализированные и нами выявленные чёткие цифровые и статистически различимые особенности по направлению и степени отклонения гемодинамических, биохимических, иммунологических, микробиологических и нейроэндокринных показателей от контрольных величин. Существуют проанализированные и нами выявленные чёткие цифровые и статистически различимые стабильные и лабильные гемодинамические, биохимические, иммунологические, микробиологические и нейроэндокринные показатели начального периода смертельной и несмертельной ожоговой болезни, исход которой зависит от направления и степени их отклонения от контрольных величин, для всех них рассчитаны коэффициенты отягощения.
6. Можно спрогнозировать исход ожоговой болезни путём сравнения гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей, полученных в начальном её периоде при моделировании у животного с коэффициентами, полученными нами в результате математического анализа. Для прогнозирования исхода ожоговой болезни в эксперименте можно использовать разработанный нами математический способ прогнозирования (excel-калькулятор),

который имеет ряд преимуществ (объективность, мобильность и лёгкость в использовании, надёжность).

7. Результаты, полученные в начальном периоде моделирования ожоговой болезни на мелких лабораторных животных, существенно и статистически различимо отличаются от клинических данных, как при несмертельном, так и при смертельном её исходе и могут быть интерпретированы на организм человека с использованием полученных нами поправочных коэффициентов и предложенного нами способа экстраполяции.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов основана на подборе репрезентативных групп пострадавших в результате ожоговой травмы и стандартизированного способа моделирования ожоговой травмы для экспериментальных животных в соответствии с поставленными задачами исследования. Проведенные исследования выполнены на качественном и метрологическом поверенном оборудовании Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, в лаборатории ООО «БИО-ЛАЙН», г. Донецк (2014-2019 гг.) и Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (2007-2013 гг.), с использованием современных методов судебно-медицинских, патоморфологических, токсикологических, клинико-лабораторных, биохимических, иммунологических, микробиологических и иммуноферментных исследований и подтверждены общепринятыми методами математической обработки данных. Составлен акт проверки первичной документации. Проведенный анализ полученных данных подтвердил правильность выдвинутых гипотез.

Весь математический анализ проводился с помощью программ Microsoft Office Excel (v. 14.0.7237.5000 32-разрядная, номер продукта: 02260-018-

0000106-48881, Microsoft Corporation, 2010) и MedStat v. 5.2 (Copyright © 2003-2019) и адекватных математических методов и критериев.

Материалы диссертации заслушаны, обговорены и рекомендованы к представлению в Диссертационный совет Д 01.022.05 на апробационном семинаре по патологической физиологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, протокол № 1 от 27 мая 2022 г.

По материалам диссертации автор выступила с очными и on-line докладами на Всероссийской школе-семинаре: «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине», г. Саратов, 18-20 ноября 2020 г.; Международных медицинских Форумах Донбасса «Наука побеждать... болезнь», Донецк, ноябрь 2020, 2021 гг.; Международной научно-практической конференции «Медицинская наука в эру цифровой трансформации», 10 декабря 2021 г., г. Курск.

**Личный вклад соискателя.** Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Соискателем разработана концепция диссертационной работы, проведена разработка основных теоретических и практических положений диссертации, выполнен патентно-лицензионный поиск и анализ литературных источников. Диссертанткой проведены судебно-медицинские, патоморфологические и некоторые клинико-лабораторные исследования, соискатель участвовала в проведении экспериментов. В публикациях, изданных в соавторстве, основные идеи и материал принадлежат диссертантке.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликованы 23 научные работы, в том числе: 11 статей – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК (из них три – без соавторов), пять статей – в журналах и сборниках, три тезиса – в материалах конференций и форумов и четыре рационализаторских предложения.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 260 страницах текста компьютерной верстки (200 страниц основного текста,

60 страниц списка литературы) и включает: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, семь глав собственных исследований, анализ и обобщение результатов исследований, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами и 23 рисунками. Список литературы включает 450 источников, в том числе 215 отечественных и 235 иностранных авторов.

# ГЛАВА I

## ПАТОГЕНЕЗ, МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ И ОЖГОВОГО СЕПСИСА (аналитический обзор литературы)

### 1.1. Современные взгляды на патогенез ожговой болезни

Ожги пламенем составляют более трети всех ожгов [39]. Чаще всего это травмы в быту, но также отмечаются и массовые производственные или военные травмы. Особенность этого вида ожгов в том, что часто присоединяются термоингаляционная травма, отравление монооксидом углерода и продуктами горения, которые сами могут привести к гибели пострадавшего. Они чаще всего распространены и глубоки, часто возникают на фоне алкогольного опьянения (при курении в постели, и т. п), что отягощает прогноз травмы. Ожги пламенем получают, как правило, от воспаленной одежды (часто – синтетической, частицы которой глубоко проникают в ткани). Ожги пламенем часто имеют мозаичный характер, при них возникает коагуляция белков тканей и появляется сухой струп (некроз кожи). Характерна амнезия (ретроградная и антероградная, иногда достаточно глубокая – синдром Корсакова), которая чаще всего связана с интоксикацией, психозом. Для термических ожгов пламенем характерно частое циркулярное поражение, которое может привести к вторичному поражению конечностей из-за прекращения кровотока в магистральных сосудах, до угрозы для жизни из-за сдавления органов грудной клетки). Иной характер имеют ожги кожи при взрывах (при взрывах газа, терактах, на металлургическом, химическом производстве, шахтных взрывах, и т. п). При пылегазовых взрывах в шахтах ожги, возникающие у шахтеров, имеют некоторые особенности [210, 211]. У пострадавших отмечаются контурные ожги участков тела, которые не защищены одеждой. Обычно это лицо и кисти, а в случаях, когда горняки

работают обнаженными по пояс – голова, шея, грудь, спина, руки. Ожоги под одеждой наблюдаются в единичных случаях могут свидетельствовать о дефектах одежды или пребывания пострадавшего в зоне с повышенной концентрацией метана и воспалении его под одеждой. Ожоговые поверхности импрегнируются угольной пылью, особенно на стороне, обращенной к эпицентру взрыва (вторичное действие ударной волны). Роговой слой эпидермиса на ожоговых ранах часто почти отсутствует, а местами свисает в виде кусков разной величины. Обжигаются ресницы, брови, волосы головы. Быстро отекает лицо. Отек обожженных ресниц нередко препятствует раскрытию глазных щелей [213, 214, 292, 210]. Клинико-гистологические исследования указывают, что при пылегазовых взрывах возникают преимущественно поверхностные ожоги I-II степени, реже глубокие, в то время как у пострадавших, выживших, глубоких ожогов почти никогда не наблюдается. Разная глубина поражения кожи связана с разным временем воздействия пламени и разной его температурой [212]. Несмотря на высокую температуру пламени взрыва, кратковременная экспозиция его обуславливает возникновение лишь поверхностных ожогов на обожженных участках тела (по типу мгновенного ожога). Гистохимически мгновенный ожог характеризуется четко выраженной демаркационной линией между поврежденной кожей и здоровой. В глубоких слоях кожи линия демаркации проходит в криптах и волосяных фолликулах. Для мгновенного ожога типична эритема и отек тканей непосредственно под поврежденными от тепла тканями и к периферии от них [101]. При обычных ожогах кровеносные сосуды кожи фиксируются тепловым воздействием, и сосудистые реакции отсутствуют. При мгновенном ожоге заживление происходит путем секвестрации поверхностных слоев кожи, под которым наступает реэпителизация [101]. Оба феномена демаркация и заживление под секвестром – проходят в условиях, когда тепло передается сквозь ткань в течение очень короткого промежутка времени. Мгновенность импульса не позволяет теплу распространяться по периферии и внутрь, создавая краевую границу поражения. Поэтому пораженные ткани не

восстанавливаются, но более глубокие слои остаются неповрежденными, способными как к сосудистой реакции, так и к обычному процессу репарации [101]. При обычных ожогах сохраняется постепенный переход от нормальных клеток к поврежденным. Заживление при мгновенном ожоге происходит благодаря тому, что эпителий свободно вырастает из крипт, волосяных фолликулов и неповрежденных краев кожи. Однако при более глубоких тепловых поражениях кожи с разрушением эпителия в криптах и волосяных фолликулах эпителиальных островков роста будет недостаточно, и заживление будет проходить медленно, путем гранулирования. Подобные раны, гранулирующиеся, нередко приводят к келоидным рубцам [101]. Есть экспериментальные доказательства, что регенерация кожи возможна только в том случае, если будет сохранен ретикулярный слой. При удалении ретикулярного слоя кожи вместе с основой волосяных фолликулов рана будет заживать путем образования рубца [101]. В угольных шахтах у пострадавших в зоне непрерывного горения пожары и возгорание одежды могут вызвать глубокие поражения кожи [32].

Тяжесть состояния больных в острый период ожоговой травмы связана не с повреждением кожных покровов, а с системными изменениями, которые термический фактор вызывает в организме. Выраженность изменений зависит от силы температурного агента, места и площади поражения, реактивности организма, возраста больного, времени, которое прошло с момента получения ожога до начала оказания медицинской помощи.

Термический агент вызывает эфферентную импульсацию с обожженной поверхности, нарушение центрального регулирования и функциональную недостаточность кожных покровов. Ослабление и дезорганизация таких функций кожи, как барьерной, дыхательной, выделения, приводят к увеличению изменений гемодинамики и микроциркуляции, к лавинообразному нарастанию патологических изменений со стороны жизненно важных органов и систем, что обуславливает генерализацию патологии.

Раздражение нервных окончаний в ране вызывает ранние и глубокие изменения функциональной активности ЦНС в виде нарушений функциональных взаимоотношений между центральным аппаратом регуляции и периферическими звеньями нервной системы. Аналогичным образом изменяется и функциональное состояние подкорковых и периферических отделов нервной системы. Функциональная перестройка аппарата нейрогенной стимуляции носит выраженный компенсаторно-приспособительный характер, направленный на предотвращение истощения центральных нервных структур.

Одновременно активизируются стресс-реализующие системы гормонального фона.

Практически сразу же после действия термического фактора в обожженных участках кожи происходят существенные изменения: содержание в них воды увеличивается на 75 %, натрия – на 100 %, белков в интерстициальной жидкости – на 350 %. При ожоговом поражении нарушается защитная функция кожи, и увеличиваются перспирационные потери из ожоговой раны. Потеря жидкости отмечается сразу после ожога, но клинически выраженного значения она достигает лишь через 6-8 часов. Экстраренальные потери жидкости у пострадавших с площадью ожога до 20-30 % поверхности тела достигает 50-100 мл / кг массы тела. При уменьшении объема внеклеточной жидкости на 15-20 % и более, что связано с интенсивным испарением с поверхности ожога и в 16-20 раз превышает норму, возникает гемоконцентрация и гиповолемия. Гиповолемию формируют различные механизмы: 1) повышенная проницаемость сосудистой стенки обуславливает уменьшение ОЦК и переход жидкой части крови (плазмы) из русла к интерстициальному пространству как обожженных, так и неповрежденных тканей; 2) увеличение содержания белка и рост онкотического давления в интерстициальном пространстве способствуют активному поступлению в него жидкости из сосудов, что снижает ОЦК; 3) увеличенное в обожженных тканях осмотическое давление вызывает усиление притока жидкости к пораженной зоне и увеличение отека ее, что снижает ОЦК; 4) нарушение функции

клеточных мембран необожженных тканей ведет к пропотеванию интерстициальной жидкости к клеткам, что снижает ОЦК.

Механизм плазмопотери характерен только для начального периода ожоговой болезни. Уже через 2-3 суток после травмы на смену плазмопотере приходит обратный процесс: резорбция жидкости из отечных тканей и зоны ожога с изменением гемоконцентрации на гемодилюцию. Это сопровождается массовым поступлением продуктов тканевого распада в сосудистое русло.

Гиповолемия выступает главной причиной дальнейшего ухудшения гемодинамики, что выражается в снижении сердечного выброса, повышении общего периферической сосудистого сопротивления, снижении центрального венозного и общего системного давления. Это уменьшает регионарный кровоток в почках, поджелудочной железе. Олигоанурия обуславливает задержку в организме продуктов азотного обмена. Резкое уменьшение ОЦК ведет к острой сердечной недостаточности, циркуляторной гипоксии головного мозга, сердца, почек и других жизненно важных органов с критическим нарушением их специфической функции. Нарушения микроциркуляции усиливаются ухудшением свойств реологии крови, ростом вязкости и повышением гемокоагуляционного потенциала крови вплоть до возникновения ДВС синдрома, которые ведут к нарушению функциональной и органической целостности эритрона.

Все поврежденные в той или иной степени ткани вырабатывают или высвобождают различные химические медиаторы воспаления (кинины, гистамин, тромбоксан, простагландины, лейкотриены, свободные кислородные радикалы, липоперекиси). Среди медиаторов воспаления значительную роль выполняют производные арахидоновой кислоты.

Метаболиты арахидоновой кислоты активно влияют на микроциркуляцию. Так, тромбоксан  $A_2$  вызывает спазм микрососудов и стимулирует агрегацию тромбоцитов. Простаглицин, активно расширяя сосуды, в то же время является сильным ингибитором агрегации тромбоцитов. Простаглицин  $E_2$  выступает сильным вазодилататором, а простаглицин  $F_{2\alpha}$  –

вазоконстриктором. Лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> в 1000-5000 раз превышают действие гистамина. Нарушение проницаемости стенки сосудов в виде патологических пор в эндотелии способствуют активному выходу внутрисосудистой жидкости в межклеточное пространство, а затем – к поступлению клеток, что и обуславливает отек последних.

Гипергидратация клеток ведет к разрыву клеточных мембран и к гибели клеток, что увеличивает зону первичного некроза.

Увеличение в крови уровня таких главных воспалительных цитокинов, как интерлейкины – 1, 6, 8 (IL-1, IL-6, IL-8) свидетельствует о переходе местной воспалительной реакции в общую, которая называется синдромом системного воспалительного ответа (ССВО). Последний, при неблагоприятном течении ожоговой болезни, приводит к полиорганной недостаточности.

Клинически это проявляется спазмом сосудов или повышением общей периферического сосудистого сопротивления и централизацией кровообращения, что усугубляет системную тканевую перфузию, ведет к тканевой гипоксии и ацидоза, что увеличиваются с ростом гиповолемии и гемоконцентрации [213,212,291,208].

В целом в процессе заживления ожогов отчетливо проявляется единство воспаления, регенерации и фиброза, которые по сути являются неразрывными компонентами целостной тканевой реакции на повреждения (Шехтер А. Б., Серов В. У., 1995). Весь процесс является динамической саморегулируемой системой.

Рассматривая воспаление в общем плане, с позиции структурного гомеостаза организма необходимо подчеркнуть, что фагоцитарная система является важнейшим из эффекторов этого гомеостаза. В воспалении наиболее отчетливо проявляются и морфофункциональная гетерогенность этой системы, что имеет глубокий биологический смысл – маневрирование эффекторными резервами. Первым к очагу воспаления (в том числе вызванного ожогом), что начинается, устремляются нейтрофилы, из которых, с одной стороны, формируется авангардная линия защиты, а с другой – сами нейтрофилы, имея

крепкий аппарат цитотоксичности, активно включаются в развитие воспалительного процесса, определяя его дальнейший ход и результаты.

Выделение ими ряда биологически активных веществ помимо очищения ран от микрофлоры и струпа нередко приводит к повреждению тканей. Позже мононуклеарные фагоциты круто меняют характер воспаления, они запускают генетически детерминированную программу восстановления дефекта. Стимулируя фибробласты, макрофаги способствуют ликвидации органических разрушений, вызванных этиологическим фактором (ожогом), нейтрофилами и другими эффекторами воспаления, включая и сами макрофаги. Выполнение этой задачи завершается участием макрофагов во вторичном моделировании зоны дефекта и восстановлении исходных морфофункциональных характеристик ранее поврежденного органотканевого комплекса. Иначе говоря, нейтрофил – это эффектор тактический, а макрофаг – это эффектор стратегической регуляции структурного гомеостаза. Полинуклеары могут "включать» и "выключать" взаимодействие в системе лимфоцит-макрофаг-фибробласт: пока в очаге воспаления присутствует большое количество нейтрофилов, фибробластические процессы оказываются заторможенными, а образующиеся фибриллярные структуры быстро расщепляются высокоактивными эластазами и коллагеназами полинуклеаров. Вместе с тем, продукты распада коллагена стимулируют хемотаксис макрофагов, которые их фагоцитируют и, активируясь, секретируют факторы роста фибробластов и индукторы синтеза коллагена. С другой стороны – нейтрофилы притягивают моноциты к очагу воспаления и уже те, превращаясь в активированные макрофаги, вовлекают фибробласты в процесс репарации [233,237,**Ошибка!** **Источник ссылки не найден.** 292].

Все эти процессы связаны с образованием и секрецией медиаторов воспаления – химических посредников, регулирующих функцию клеток в воспалительном процессе. Медиаторы обеспечивают боль, нарушение микроциркуляции, повышение проницаемости сосудов, микротромбоз, хемотаксис лейкоцитов, активацию фагоцитоза, стимуляцию пролиферации,

индукцию иммунного ответа, а также связь с другими типичными патологическими процессами: лихорадкой, стрессом.

В зависимости от силы повреждающего действия (в случае термической травмы – от глубины и площади ожога) описанный выше типичный патологический процесс может иметь свои особенности.

Таким образом, сочетание воспаления, регенерации и фиброза реализуется благодаря макрофагально-фибробластическому взаимодействию, выполняющему ключевую роль в регуляции роста и инволюции соединительной ткани, основанной на обратной связи между распадом и продукцией коллагена (Шехтер А. Б., 1977; Серов В. У., Шехтер А. Б., 1981).

**Гиперметаболизм у ожоговых больных.** В результате ожогов происходят глубокие системные изменения. Значительные качественные и количественные изменения в метаболических процессах в организме, а также практически в каждой эндокринной железе происходят сразу после ожога и продолжаются вплоть до фазы выздоровления. Обязательное повышение уровня обмена, наблюдаемое у больных с ожогами, продолжается до тех пор, пока рана не заживет. Ожоговый метаболизм характеризуется: повышенной теплопродукцией; повышенной  $t$  тела; повышенным расщеплением белка.

В то же время ожоги вызывают глубокое катаболическое состояние, при котором ткани организма используются как горючее в топке гиперметаболизма. Ожоги вызывают большее повышение уровня обмена, чем любая другая болезнь.

Раньше теории, касающиеся механизма ожогового гиперметаболизма, указывали следующие причины: повышенный сердечный выброс, однако исследования показали, что он не приводит к гиперметаболизма; повышенный уровень потери воды у ожоговых больных; переключение температурных центров организма, расположенных в гипоталамусе. Сердечный выброс сразу после ожога снижается, затем возвращается к норме, увеличивается и остается повышенной вплоть до заживления ожога [342,346,212].

Потеря воды повышается у ожоговых больных и хотя это не является причиной гиперметаболизма, очень важно удерживать больного при относительно высокой влажности (70-75 %) для снижения потери воды.

У ожоговых пациентов температурные центры организма переключаются. Повторные наблюдения показали, что у ожоговых больных "температура комфорта" выше нормальной, указывая на переключение на более высокий уровень температурных центров гипоталамуса.

Медиаторы гиперметаболического ответа у ожоговых больных были определены за последние годы. Они свидетельствуют о том, что основные механизмы ответа являются многочисленными как на афферентном, так и на эфферентном звеньях ответа.

Следующие факторы вызывают ожоговый гиперметаболизм: афферентные – вещества и медиаторы, выделяемые ожоговой раной, которые затем приводят к изменениям в медуллярных и гипоталамусных центрах. Эти вещества включают в себя перекиси липидов, простагландины, радикалы кислорода, макрофагальные факторы, интерлейкин-1, вещества, вызывающие некроз опухолей, эндотоксины и другие бактериальные продукты, которые еще больше увеличивают эту реакцию. Эфферентные – после раздражения медуллярные и гипоталамусные центры выделяют тропные вещества, которые вызывают выработку следующих гормонов, влияющих на значительное увеличение уровня обмена: кортизола (коры надпочечников), катехоламинов (мозговое вещество надпочечников), глюкагона (поджелудочная железа) и гормона роста (гипофиз) [211, 212, 291].

Появление признаков ожогового истощения, указывает на то, где нужно сконцентрировать терапевтические усилия для успешного лечения больного с ожогом. Постоянная и значительная потеря веса. Значительное снижение иммунологической резистентности, вызванное разрушением иммуноглобулинов. Повышенный распад белка и последующая потеря азота – ожоги могут привести к более значительной потере белка и азота, чем любая другая болезнь, увеличивая уровень обмена.

Другим важным результатом гиперметаболизма являются изменения субстратов окисления в тканях организма для обеспечения увеличенных метаболических потребностей.

Во время гиперметаболизма метаболизм глюкозы высок и скудные запасы организма иссякают на первой стадии после ожога. Если глюкоза не пополняется из внешних источников (парентерально или через зондовое питание) в достаточных количествах, организм начинает использовать для питания другие вещества или ткани.

Запасы белка в организме представляют главный источник энергии для ожогового больного. Гормональные изменения могут переключать метаболические процессы, чтобы использовать белок в качестве основного источника энергии при отсутствии достаточного количества глюкозы. Такое изменение приводит к быстрой потере мышечной массы и веса тела.

Жиры используются, если запасы белка исчерпаны и являются основным источником калорий для ожогового больного. Гормональные изменения способствуют этому.

Гормональные изменения приводят к высшей концентрации глюкозы в сыворотке крови у ожоговых больных. В то же время, эффективность инсулина в транспортировке глюкозы к клетке снижена. Предполагается, что резистентность при ожогах происходит из-за сочетания повышенной циркуляции катехоламинов и кортизола [267, 357].

Много ожоговых больных, в том числе и дети имеют повышенное артериальное давление во время болезни. Гипертензия у ожоговых больных вызывается сочетанием повышенного уровня катехоламинов, увеличения сердечного выброса и повышенного образования ангиотензина.

Сложное взаимодействие четырех основных гиперметаболических гормонов – кортизола, катехоламинов, гормона роста и инсулина, влияет на основные органы и ткани для повышения уровня глюкозы в связи с расщеплением белка и жира и дальнейшим увеличением производства углекислого газа. Эти четыре гормона влияют на скелетные мышцы и

увеличивают гликогенез, лизис белка и инсулиновую резистентность. Воздействие на печень многостороннее. В первую очередь увеличивается гликогенолиз, глюконеогенез и синтез белка. Действие на жировую ткань выражается в увеличении липолиза и инсулиновой резистентности.

## **1.2. Современные способы моделирования ожоговой травмы [213, 211, 214, 212, 208, 210]**

**Нанесение ожога.** Выбор термического агента является важнейшим условием адекватного моделирования термических ожогов. Вместе с тем нанесение ожога должно быть достаточно стандартным, иначе эксперимент, в котором проводится сравнение опытной и контрольной групп, становится неточным.

**Ожоги пламенем.** Для моделирования ожогов можно воспользоваться паяльной лампой или другими видами бензиновых, керосиновых или газовых горелок. Границы ожога при этом обозначают рамкой из асбеста. Если контролировать температуру под кожей, то, изменяя расстояние от источника тепла до кожи, можно получить глубокий ожог. Однако стандартность такого ожога обеспечить трудно. Особенно нелегко этим способом получить поверхностный ожог определенной степени.

При ожогах пламенем различных горелок, по выражению Г. Л. Френкеля и М. Т. Туркменова, возникает «мозаичное» повреждение – чередование участков глубокого ожога с участками поверхностного повреждения. В связи с этим целесообразно моделировать ожоги пламенем с помощью специальных аппаратов [213,211,214,212,208,210]

**Низкотемпературные ожоги «сухим» теплом.** Для их получения используют аппарат с терморегулятором (типа электрической грелки), подключаемый к сети постоянного тока и дающий нагрев до 60 °С. При длительности аппликации от 30 секунд до 4 минут этот метод обеспечивает различные по тяжести ожоги – от легких поверхностных до глубоких.

Низкотемпературные ожоги обычно ведут к образованию влажного некроза.

Другой аппарат в виде железной пластины, нагреваемой с помощью вмонтированного в нее электронагревателя до 90 °С, позволяет вызывать при 30-секундной аппликации поражение всей толщи кожи. После таких ожогов, занимающих всего 10 % поверхности тела кроликов, за 10 дней погибало 35 % животных.

Для воспроизведения низкотемпературных ожогов применяются полиэтиленовые мешочки емкостью 3 л, заполненные водой, температуры 65 °С. Эти мешочки удобны тем, что принимают форму обжигаемой поверхности и обеспечивают равномерное нагревание кожи.

**Ожоги тепловым излучением.** Для моделирования таких ожогов используют различные источники теплового излучения. Так Valeriotte и Baker используют инфракрасную лампу мощностью 500 Вт, установленную в специальном устройстве для нанесения ожога. У крыс авторы получали этим методом как поверхностные, так и глубокие ожоги [213,211,214,212,208,210].

Аппараты для ожогов тепловым излучением были предложены Е. В. Гублером, Н. И. Кочетыговым и З. И. Вайнштейном. Устройство этих аппаратов несложно. Никелиновая спираль, помещенная в канавки керамической пластинки (в отличие от электроплитки у этих канавок такая форма, что спираль не выпадает из них при поворачивании пластинки спиралью книзу), заключена в металлический кожух. Кожух имеет съемную крышку с закрепляющей ее металлической шпилькой и окошечко с бортиком, в край которого вмонтирована слюда. Благодаря этому аппарат плотно соприкасается с обжигаемым участком кожи. В результате образуется закрытая со всех сторон камера, одну из сторон которой составляет обжигаемая кожа. На расстоянии 1,5-2 см от кожи располагается раскаленная спираль; остальные стенки камеры образованы бортиком вокруг отверстия в металлическом кожухе. Температура раскаленной спирали 900 °С (по показаниям оптического пирометра). При экспозиции 7-12 секунд получают глубокий ожог у кролика и

кошки. В случае нанесения ожога на брюшную поверхность экспозиция должна быть меньшей, но всегда такой, чтобы максимальная температура внутренней поверхности тела была 55-60 °С. Кожух аппарата имеет сменные крышки с отверстиями разной величины. Отверстия необходимо подбирать такого размера, чтобы неровность поверхности тела животного не вызывала неравномерного нагревания кожи. Для кроликов и кошек удобны отверстия размером 4 на 10 см, для собак – 8 на 15 см и 10 на 20 см. Если необходимы более обширные ожоги, их наносят последовательно на соседние участки [213,211,214,212,208,210].

**Ожоги с помощью лучей лазера.** Для воспроизведения термических ожогов можно пользоваться твердотельными и газовыми лазерами (Fine et al.; Goldman; Campbell et al.). С помощью последних удается вызвать дозированное облучение на строго фиксированной длине волны (а следовательно, со строго постоянной глубиной проникновения) при стабильной интенсивности излучения. Сейчас применяют для этой цели лазеры на СО<sub>2</sub>, на гелий-неоне и др. Твердотельные лазеры (на рубине, неодиме, эрбии и др.) позволяют получать ожоги за счет кратковременного (импульсного) излучения. При работе в режиме свободной генерации длительность импульса составляет около 1 мсек.

**Контактные высокотемпературные ожоги** являются хорошей моделью ожогов пламенем у человека, однако при их воспроизведении возникают трудности в дозировании степени прижатия к коже источника тепла. Используя температурный и красочный контроль глубины поражения, этим способом можно вызывать глубокие ожоги кожи без поражения мышц у крыс, кроликов, кошек. У собак этот способ менее удобен из-за большой площади их тела и небольших размеров контактного источника тепла. В качестве источника тепла при контактных высокотемпературных ожогах используют нагретые металлические пластинки. Например, с помощью пластинки, нагретой до 223 °С, в течение 5 секунд можно получить у крыс ожог III б степени глубиной до 2,5 мм, т. е. ожог кожи и подлежащих мышц (Koch). Металлическая

формочка, заполненная расплавленным свинцом и имеющая температуру 327 °С и форму, соответствующую форме спины крысы, вызывает за 15 секунд очень глубокий ожог (видимо, кожи и мышц), ведущий к ожоговому шоку, нередко смертельному при поражении всего 7-8 % поверхности тела (В. Б. Лемус). Такого типа ожоги у человека встречаются редко, и эту модель нельзя рассматривать как модель ожогов пламенем у человека.

В. А. Константинов предложил аппарат для контактного ожога, сконструированный по типу электропаяльника. В кожухе аппарата размещен брусок из красной меди. На торце бруска, в который вмонтирована термопара из хромель-алюмеля, находится нагревательная поверхность размером 3 на 3 см. Показания термопары регистрируют милливольтметром. Нагревание бруска возможно до любой температуры в пределах до 350 °С. При температуре 220-250 °С экспозиция 5 секунд достаточна для получения ожога кожи на спине крысы без поражения мышц (при наличии температурного контроля); максимальная температура на внутренней поверхности кожи должна быть 55-60° С. Для получения значительных по площади поражений кожи ожог наносят последовательно на соседние участки. Ожог 8 участков размером 3 на 3 см у крысы обеспечивает поражение 15-20 % поверхности тела [213,211,214,212,208,210].

**Ожоги водой.** В эксперименте ожоги водой являются наиболее распространенными. Они моделируют ошпаривание водой, паром, горячими растворами. Такие ожоги встречаются часто, но редко бывают глубокими. Ожоги горячей водой из-за относительной легкости дозирования термического воздействия удобны. Дозировать ожог, вызываемый кипятком, выливаемым на кожу даже в строго определенном объеме, крайне трудно. Значительно легче это сделать, погружая в воду обжигаемый участок тела.

Обжигание конечностей у крыс и кроликов таким способом относительно несложно. Для этого животное вместе со станком погружают в резервуар с водой определенной температуры. Необходимо учитывать, что при этом на животе и внутренней поверхности бедер, где кожа тоньше, чем на спине, ожоги

будут более глубокими. Сложнее погрузить в воду конечности собаки, так как для этого нужны большие емкости. Еще сложнее получать методом погружения ожог спины.

В литературе имеются сведения [213,211,214,212,208,210] о температуре, экспозиции и тяжести ожога при погружении участков тела в горячую воду (эксперименты, в которых ожоги горячей водой вызывали не методом погружения, не учитывались).

**Ожоги с помощью радиоволн.** В физиотерапии давно используют электромагнитные поля ультравысокой частоты (УВЧ) и сверхвысокой частоты (СВЧ) для глубокого прогревания органов и тканей (Schliephoke и др.). При передозировке соответствующих физиотерапевтических процедур возможны глубокие ожоги. Мышечная ткань поглощает радиоволны (и, следовательно, нагревается) сильнее, чем подкожно-жировая клетчатка, которая в известной степени является радиопрозрачной. Глубина проникновения разных радиоволн различна, поэтому, пользуясь дециметровыми волнами, можно получить ожоги только мышц, а применяя сантиметровые волны с большой мощностью излучения, – ожоги кожи,

**Контроль за площадью и глубиной ожога.** Для определения площади намечаемого ожога необходимо измерить всю поверхность тела животного, принимаемую за 100 %.

Для установления поверхности тела у крыс применяют формулу Lee, представляющую собой модификацию формулы Рубнера:  $S=12,54 \cdot W^{0,6}$ , где S – поверхность тела в квадратных сантиметрах, W – вес тела в граммах.

Измерение площади самого ожога следует производить до нанесения ожога – по намеченным границам – и повторно после ожога. Дело в том, что линейные размеры кожного участка после глубокого ожога сокращаются в 1,2-1,5 раза, а его площадь уменьшается в 1,5-2 раза. Причиной этого является ретракция кожи вследствие коагуляции ее белков. У человека по понятным причинам измеряют площадь ожога только после ретракции кожи. Однако после отторжения кожного струпа размеры кожной раны увеличиваются,

приближаясь к размерам, которые имел пораженный участок до ожога. Поэтому в протоколе опыта должна быть указана площадь обожженного участка кожи животного как до нанесения ожога, так и после него.

**Техника измерения площади** участка кожи с помощью сантиметра или линейки проста, если участок имеет правильную форму. Рекомендуется длину и ширину измерять в трех участках каждую, а затем вычислять среднюю для той и другой величины. Если конфигурация ожога сложна, можно воспользоваться следующим приемом. Из мягкой бумаги или полиэтиленовой пленки изготавливают «выкройку», соответствующую по форме участку ожога. Затем взвешивают эту «выкройку» и отдельно – кусок использованной бумаги или пленки, имеющий правильную форму, например квадрат размером 5 на 5 см. После этого, сравнив вес эталонного кусочка и «выкройки», рассчитывают ее площадь, которая во столько раз больше эталонной площади, во сколько раз вес «выкройки» превышает вес эталона (при условии, если материал эталона и «выкройки» достаточно равномерен по толщине; это легко проверить, взвесив несколько одинаковых по площади эталонов) [213,211,214,212,208,210].

**Экспериментальные модели ожогов и ожоговой болезни. Модели ограниченной по площади ожоговой раны.** Многие вопросы экспериментального изучения ожогов и ожоговой болезни разрешимы на модели ограниченной ожоговой раны, например, изучение процессов воспаления, микроциркуляции, плазмопотери, сосудистой проницаемости, регенерации, влияния на эти процессы денервации или раздражения нервов, лечения ожогов некрэктомией и пересадкой кожи, холодом, гормонами, противовоспалительными средствами и т. д. Ожог часто используется в качестве модели повреждения вообще. К числу задач, решаемых на рассматриваемых моделях, следует добавить изучение особых видов ожогов, наносимых световой вспышкой, лучами лазера, радиоволнами и другими термическими агентами, комбинированных с другими повреждениями, а также особых локализаций термического ожога – ожогов глаз, ЛОР-органов и др.

В соответствии с разнообразием задач по существу используется не одна, а много различных моделей ограниченной по площади ожоговой раны [213,211,214,212,208,210].

Ограниченный ожог обычной локализации воспроизводят с помощью нагретых пластин, колб с кипящей водой или аппарата для контактного ожога. Необходим тщательный контроль за глубиной поражения. Обычно площадь ожога невелика – не превышает нескольких процентов поверхности тела. Локализация ожога – спина и боковые поверхности туловища. Одному животному можно наносить два и более ожога, если этому не препятствуют условия исследования. Площадь ожога необходимо наметить заранее, так как после первого ожога кожа растягивается и стандартный по площади термический агент при нанесении второго ожога по существу захватит меньший участок кожи. Надо также учитывать, что второй ожог осуществляется на фоне спазма сосудов, что облегчает прогревание.

Температурный и красочный контроль необходим, но при стандартности условий нанесения ожога его делают в одном из 5 или 10 опытов.

**Ожог с изолированным прогреванием кожи.** Эту модель используют для исключения возможности ожога мышц или других тканей, расположенных под кожей у животных, лишенных подкожной жировой клетчатки (Н. И. Кочетыгов). Для этого перед ожогом крысам под кожу спины вводят с помощью шприца и инъекционной иглы, соединенной со шприцем резиновой трубкой с зажимом, 150-200 мл воздуха. После нанесения ожога воздух отсасывают. Кроликам и кошкам вводят 500-1000 мл воздуха. У кроликов и кошек таким способом удается изолировать от подлежащих тканей кожу спины и боковых поверхностей туловища, у крыс – только кожу спины. При подобной «теплоизоляции» ожоги даже 15-20 % поверхности тела обычно не приводят к гибели животного раньше чем на 10-е сутки (Н. И. Кочетыгов).

**Модель ожога на ухе кролика** широко применяют в экспериментальной практике. Эта модель позволяет использовать одно ухо в качестве контрольного, второе – в качестве опытного, а также допускает изолированные

воздействия на область травмы, например денервацию, перевязку сосудов, местное охлаждение и т. д. На ухе кролика можно осуществлять количественный контроль за развитием отека (плазмопотери). Для этого кролика привязывают к станку спинкой кверху и, перевернув станок вместе с кроликом, погружают ухо в цилиндр, заполненный водой до краев. По количеству вытесненной воды определяют объем уха, погружаемого в воду до определенной отметки на коже. Таким образом, можно исследовать динамику развития отека.

Дозированный ожог уха кролика лучше всего получать путем погружения его в воду определенной температуры. Проводя исследование на ухе кролика, необходимо учитывать, что это орган с особой системой регуляции кровообращения. Расширение весьма мощной сети сосудов обеспечивает у кролика усиление теплоотдачи; длительный спазм сосудов с почти полным обескровливанием ткани уха вызывает уменьшение емкости сосудистого русла при нарушениях кровообращения. Поэтому результаты, полученные в опытах с ожогом уха кролика, можно использовать для решения вопросов, касающихся ожогов вообще, лишь с большой осторожностью [213,211,214,212,208,210].

**Модель ожогов роговицы глаза** довольно широко применяется в экспериментальной офтальмологии. Для ее получения используют термокаутеры или специальные устройства с циркулирующей по стеклянной трубке горячей водой (гидротермокаутеры), имеющие контактную площадку диаметром 5 или 7 мм. Эту площадку накладывают на роговицу глаза кролика. После ожога в течение 20 дней поврежденный участок в отличие от соседних окрашивают флюоресцеином, а в дальнейшем в большинстве случаев на этом месте развивается выраженное помутнение роговицы.

**Модель поверхностного ожога.** Получить у животных дозированный поверхностный ожог более трудно, чем получить глубокое поражение. Наиболее надежным способом нанесения поверхностных ожогов является способ, основанный на применении мощного источника теплового излучения с очень малой экспозицией. Эта модель носит название «ожоги вспышкой».

Однако при этом возникают весьма своеобразные ожоги, моделирующие поражения, наблюдающиеся у человека при вспышке электрической дуги, сильных взрывах, в частности ядерных, а также при воздействии некоторых форм излучения лазеров.

Поверхностные ожоги, возникающие при горении одежды, можно моделировать с помощью аппаратов для нанесения ожогов тепловым излучением, но предварительно на выбранном виде животных определенного веса и масти необходимо провести серию опытов, в которой, пользуясь температурным и особенно красочным контролем глубины поражения, следует подобрать экспозицию. Ориентировочно можно указать максимальную температуру под кожей от 42 °С до 48 °С, которая позволяет рассчитывать на поверхностный характер поражения.

Более точные данные дает красочный метод. Однако синее окрашивание кожной поверхности, хотя и свидетельствует о сохранении в ней капиллярного кровообращения и о повышении сосудистой проницаемости, но не гарантирует от развития в этом участке медленно формирующегося влажного некроза. Через 2-3 суток на месте синего окрашивания может образоваться плотный темный струп, занимающий, как правило, не всю толщу кожи [213,211,214,212,208,210].

После формирования демаркационного вала, т. е. через 4-5 суток после ожога, окончательные суждения о его глубине дает гистологический контроль. Однако необходимо учитывать возможность развития вторичного некроза и второго демаркационного вала. Для моделирования поверхностных ожогов можно использовать и низкотемпературные источники, в частности полиэтиленовые мешочки заполненные водой, имеющей температуру 65 °С.

### **1.3. Современные представления об ожоговом сепсисе. Современные маркеры ожогового сепсиса**

Обширное поражение вследствие ожоговой травмы сопровождается развитием целого комплекса изменений в организме пострадавших,

получивших название *ожоговой болезни*. В патогенезе ожоговой болезни одно из ведущих мест принадлежит инфекции. При этом, инфекционный процесс, начавшийся в ожоговой ране, имеет тенденцию к генерализации и часто приводит к такому тяжёлому осложнению, как *сепсис*.

Сепсис следует рассматривать, как наиболее грозное инфекционное осложнение ожоговой болезни, вызываемое разнообразными возбудителями или их токсинами на фоне измененной реактивности организма больного. [7, 155, 199, 206.]

Сепсис встречается нередко. В развитых странах сепсис составляет 200-275 случаев на 100 000 населения в год, с летальностью 20-50 %.

Ожоговый сепсис (7-14 сутки после травмы), отличается сложностью диагностирования, злокачественным течением и высокой летальностью, достигая, по литературным данным, 40-50 % (Алексеев А.А. и соавт., 2001). Ранняя диагностика сепсиса позволяет своевременно определить оптимальную тактику лечения, что влияет на исход заболевания сепсис ожоговый инфекционный

В настоящее время отмечается не только увеличение частоты сепсиса при термических поражениях, но и ухудшение прогноза, что во многом является следствием неадекватного и несвоевременного лечения пострадавших с первых часов после травмы [8, 143].

Этиология сепсиса у обожженных многообразна: все виды микроорганизмов, населяющих ожоговую рану, могут вызвать его развитие. Наиболее частыми возбудителями сепсиса являются штаммы *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк) и *Pseudomonas aeruginosa* (*синегнойная палочка*), которые выделяются из ожоговых ран у 70-80 % больных и преобладают в гемокультурах [7, 355, 64, 394.].

Патогенез ожогового сепсиса определяется соотношением трех основных факторов: микробиологического (вид, вирулентность и количество микроорганизмов), тяжестью травмы (площадь и глубина ожогового поражения), состоянием системы неспецифической защиты и иммунной

реактивности организма. В зависимости от роли и значения каждого из этих факторов сепсис может развиваться в первые несколько часов или дней после получения травмы (ранний сепсис) или через несколько недель или месяцев после травмы (поздний сепсис). Ранние формы сепсиса протекают остро, большей частью "молниеносно", поздние чаще имеют более торпидное и практически более благоприятное течение.

В патогенезе развития сепсиса ведущую роль играет состояние макроорганизма. Только состоянием защитно-приспособительных сил больного, которое не всегда удается конкретизировать диагностически, можно объяснить развитие сепсиса у больных с ограниченными ожогами и, напротив, отсутствие септических проявлений у больных с обширными глубокими термическими повреждениями.

Ожоговая травма создает все предпосылки, благоприятствующие ослаблению иммунобиологических сил организма: это **ожоговый шок**, нарушения обменных процессов, эндокринной регуляции, интоксикация, белково-энергетическая недостаточность. Вместе с тем, важное значение, по-видимому, принадлежит неблагоприятным факторам, воздействующим на иммунную реактивность больного до получения ожоговой травмы: недостаток и несбалансированность питания, авитаминозы, алкоголизм, повторные травмы, хронические заболевания, эндокринопатии и т.д. Следует учитывать также возраст больного.

Роль микробного фактора, в первую очередь, определяется свойствами возбудителя. Так, стафилококковый сепсис большей частью протекает с метастазами, тогда как сепсис, вызванный грамотрицательными микроорганизмами чаще приводит к картине токсического повреждения органов и тканей, в значительном проценте случаев приводя к развитию септического шока. Важным фактором в плане возможности развития сепсиса следует считать количество микроорганизмов, выделяемых из ожоговых ран [115].

Распространение инфекции из очага поражения, которым в большинстве случаев является ожоговая рана, осуществляется в основном гематогенным, реже лимфогенным путем. Помимо источника бактерий и токсинов ожоговая рана является источником многочисленных нарушений в организме пострадавших, усугубляющих течение ожоговой болезни и сепсиса, что предопределяет важность ее как можно более раннего закрытия. Однако, даже полное восстановление целостности кожных не всегда приводит к видимому влиянию на течение сепсиса, что в ряде случаев бывает связано с уже развившимися метастатическими очагами, или с цепью системных патологических реакций, развившихся в ответ на действие микробных токсинов.

Таким образом, патогенез ожогового сепсиса чрезвычайно сложен и зависит от многочисленных факторов и их сочетаний. Только основанная на постоянном динамическом наблюдении оценка изменений в организме обожженного позволяет прогнозировать и диагностировать сепсис, построить эффективную схему патогенетического лечения этого осложнения.

**Клиническая картина.** Клиническая картина сепсиса не имеет патогномоничных симптомов и в значительной степени определяется его клинической формой. Наибольшие затруднения вызывает диагностика "раннего" сепсиса. "Ранний" сепсис возникает чаще у обожженных с обширными глубокими ожогами, превышающими 40% поверхности тела, развивается всегда при наличии влажного ожогового струпа, который не удается мумифицировать даже при применении абактериальных методов лечения. Начинается сепсис остро, чаще на 4-6 день после травмы, со значительного подъема температуры (до 40 и выше), не снижающейся под действием лечебных средств. Общее состояние больных очень тяжелое, на фоне клиники ранней пневмонии быстро присоединяются явления сердечно-сосудистой и легочной недостаточности, расстройства диуреза по типу олиго- или анурии (почечная недостаточность), динамическая кишечная непроходимость, расстройства сознания (интоксикационный делирий).

"Ранний" сепсис отличается особо неблагоприятным прогнозом, высокой летальностью.

При развитии "позднего" сепсиса клинически на первый план выходят симптомы инфекционно-токсического поражения внутренних органов: бактериального эндокардита, миокардита, пневмонии, нефрита, инфекционно-токсического гепатита. Тяжесть расстройств сердечной деятельности, степень нарушения функции печени, почек и других органов находятся в прямой зависимости от активности инфекционного процесса. Степень проявлений различных симптомов, входящих в симптомокомплекс, характерный для сепсиса, различна, однако, в целом, симптоматика для различных форм сепсиса одинакова. [11,17,25.]

### **Критерии диагностика сепсиса [405]**

#### **1. Синдром системной воспалительной реакции (ССВР=SIRS)**

1) Гипертермия ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) или гипотермия ( $<36^{\circ}\text{C}$ ); 2) Тахипноэ ( $>20$  в 1 мин) или гипокапния ( $\text{PaCO}_2 < 32$  мм рт. ст.); 3) Тахикардия ( $>90$  в 1 мин); 4) Лейкоцитоз ( $>12\ 000$ ), или лейкопения ( $<4000$ ), или палочкоядерный сдвиг более 10%

#### **2. Сепсис: ССВР (2 критерия и более) + инфекционный очаг**

**3. Тяжелый сепсис:** Сепсис в сочетании с острой органной дисфункцией, не затрагивающей очаг инфекции

Комплексное обследование и лечение 327 больных с ожогами от 25 до 85% поверхности тела при площади глубоких ожогов от 9 до 75% поверхности тела, из которых у 211 был диагностирован сепсис, позволяет определить наиболее характерные и достоверные клинические и лабораторные критерии этого осложнения. [7, 155]. 1) Внезапное ухудшение общего состояния больного, не соответствующее стадии развития заболевания и характеру течения раневого процесса. 2) Высокая лихорадка постоянного или, чаще, гектического характера с потрясающими ознобами. 3) Расхождение частоты пульса и температуры тела. 4) Прогрессирующее ухудшение общего состояния, несмотря на активное лечение, нарушения сердечно-сосудистой деятельности, функций почек и

печени. 5) Резкое ухудшение состояния ожоговой раны с появлением атрофичных грануляций, очагов вторичных некрозов. 6) Прогрессирующая анемизация с уровнем гемоглобина не превышающим 90 ЕД. 7) Лимфопения со снижением количества лимфоцитов менее 10 в 1 мл крови, нейтрофиле со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. 8) Увеличение СОЭ более 60 мм/час. 9) Высокая обсемененность ожоговых ран, превышающая критическую величину. 10) Выделение при биопсии микробов в составе ассоциации из 4 -5 и более микроорганизмов. 11) Стойкая бактериемия, определение в гемокультуре ассоциаций микроорганизмов. 12) Признаки иммуносупрессии, проявляющиеся в снижении функциональных резервов нейтрофильных лейкоцитов, прогрессирующее уменьшение количества Т и Т-активных лимфоцитов, В-лимфоцитов, угнетение продукции иммуноглобулина G, прогрессивное увеличение уровня макромолекулярных циркулирующих иммунных комплексов с параллельным снижением уровня церуллоплазмينا, снижение уровня сывороточного лизоцима.

Таким образом, дифференциальная диагностика сепсиса и проявлений септикотоксемии, как стадии ожоговой болезни, являющейся по сути гнойно-резорбтивной лихорадкой, достаточно трудна.

Ранняя диагностика ожогового сепсиса имеет решающее значение для проведения успешной терапии. Применение эффективной антибиотикотерапии в течение первого часа после развития гипотензии при ожоговом сепсисе связано с выживаемостью в 79,9 %. Каждый час задержки такой терапии в течение первых шести часов снижает выживаемость на 7,6 %. Согласно статистическому анализу, именно время начала эффективной антибиотикотерапии – самый сильный предиктор исходов. Медианное время для начала эффективной терапии – шесть часов. В США только 50 % пациентов с септическим шоком получают эффективную антибиотикотерапию в течение первых часов после его документирования (данные на 2006 г.).

**Врожденный иммунитет – первый барьер для бактериальной инфекции.** Продуктом расщепления CD14, задействованного в активации врожденного иммунитета, является растворимый подтип CD14 (sCD14-ST), или пресепсин, который начинает циркулировать после активации защитных механизмов и поэтому является маркером инфекции. Определение концентрации пресепсина может быть полезным для ранней диагностики и прогнозирования системных инфекций у пациентов. Этот биомаркер обладает высокой специфичностью, что доказывается результатами многочисленных экспериментальных и клинических исследований, в которых для сравнения использовался прокальцитонин (ПКТ) [15, 20, 134, 256].

Ожоговая травма довольно часто осложняется синдромом системной воспалительной реакции (SIRS), который в данной ситуации является синонимом сепсиса, хотя стоит помнить, что SIRS может развиваться и без инфекции. Тяжелый ожоговый сепсис сопровождается полиорганной недостаточностью, часто приводящей к смерти. Широкое разнообразие микроорганизмов и низкая специфичность симптомов часто приводят к нерациональному использованию антибиотиков. Поэтому разработка стратегий диагностики инфекций и оценка их тяжести по-прежнему является для врачей приоритетом. Безусловно, лучший способ диагностировать инфекцию – это определить патоген в физиологически стерильной ткани. В то время, как тесты на многие микробы и вирусы все еще разрабатываются, стратегии, основанные на этих тестах, не могут быть разработаны, и неясно, какое место они займут в практической медицине. Таким образом, использование маркеров воспаления может быть полезным для установления или исключения ожогового сепсиса, выявления пациентов, которые могут извлечь выгоду из конкретных методов лечения, а также для оценки динамики терапии и тяжести течения [18, 188, 367].

С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ) были широко изучены в отношении инфекций, хотя их полезность все еще остается спорной. Врачи интегрировали эти маркеры в свою повседневную практику, ведь СРБ и

ПКТ косвенно свидетельствуют о реакции взаимодействия патогена и человека. В ответ на IL-6 (основной инициативный провоспалительный цитокин) печень начинает выработку СРБ, в то время как ПКТ выделяется и печенью, и моноцитами, хотя его функция до сих пор неясна. Несомненно, ПКТ и СРБ являются маркерами SIRS, хотя для ПКТ более характерна бактериальная этиология SIRS.

Врожденный иммунитет опирается на линию моноцитов-макрофагов, которые активируются путем контакта с различными элементами возбудителя. Таковыми, например, являются мембранные и структурные белки, сахара и липиды, нуклеиновые кислоты, которые называются «патоген-ассоциированными молекулярными паттернами» (PAMP). PAMP определяются рецепторами и корецепторами, которые индуцируют запуск иммунного ответа по многим механизмам. CD14, экспрессирующийся на клетках миелоидного ряда, является корецептором этой системы [289, 300, 434].

Пресепсин, растворимый подтип CD14 или sCD14-ST, является продуктом расщепления CD14, который высвобождается после связывания с бактериальным антигеном. Пресепсин стабилен в общем кровотоке и может быть определен автоматическим анализатором. Таким образом, он представляет собой потенциальный биомаркер начальной стадии системной инфекции. Литературные данные показывают, что механизмы образования пресепсина являются специфичными для инфекции. Выживание видов зависит от способности их иммунной системы распознавать патогены и обеспечивать быстрый и эффективный ответ на вторжение.

Такой ответ можно схематически разделить на врожденный и приобретенный. Хотя каждый из них обладает своим набором систем рецепторов, они имеют довольно тесную взаимосвязь. Врожденный и приобретенный иммунитеты соответствуют различным этапам иммунного ответа. Первый полагается на немедленную и эффективную защиту антимикробных пептидов, альтернативного пути комплемента и фагоцитоза. Эти эффекторы позволяют контролировать распространение патогенов.

Активация врожденного иммунитета происходит после распознавания паттерна микроорганизма рецепторами и корецепторами на мембранах моноцитов-макрофагов. Рецепторы врожденного иммунитета генетически детерминированы, крайне консервативны и обладают широким спектром молекул, с которыми они имеют сродство, что и определяет их групповую специфичность. После связывания РАРМ с рецепторами эффекторные клетки активируются напрямую без какой-либо предшествующей пролиферации.

Поэтому можно считать, что врожденный иммунитет обеспечивает быстрый и эффективный ответ на микробную инвазию. Активация рецепторов врожденного иммунитета посредством внутриклеточных каскадов индуцирует экспрессию генов, ответственных за развитие дальнейшего иммунного ответа, и генов провоспалительных цитокинов. CD14 распознает различные семейства лигандов, включая липиды, пептидогликан и другие поверхностные структуры грамположительных и грамотрицательных бактерий [127, 211, 444].

Наиболее изученным РАРМ является бактериальный липополисахарид (ЛПС). Для эффективного распознавания ЛПС требуется его ассоциация с сывороточным белком ЛСБ (липопротеид-связывающий белок). Являясь корецептором, CD14 не может самостоятельно запустить сигнальный каскад, поэтому необходимо его сочетание с основным toll-like рецептором (TLR), при котором образуется мультимолекулярный комплекс CD14-ЛПС-ЛСБ, активизирующий внутриклеточный сигналинг.

После активации TLR моноцит-макрофаг фагоцитирует бактериальный паттерн, связанный с рецептором, а CD14 модулирует этот процесс. Далее экспрессия CD14 на мембране моноцитов снижается посредством протеолиза и интернализации, образуя небольшой растворимый пептид.

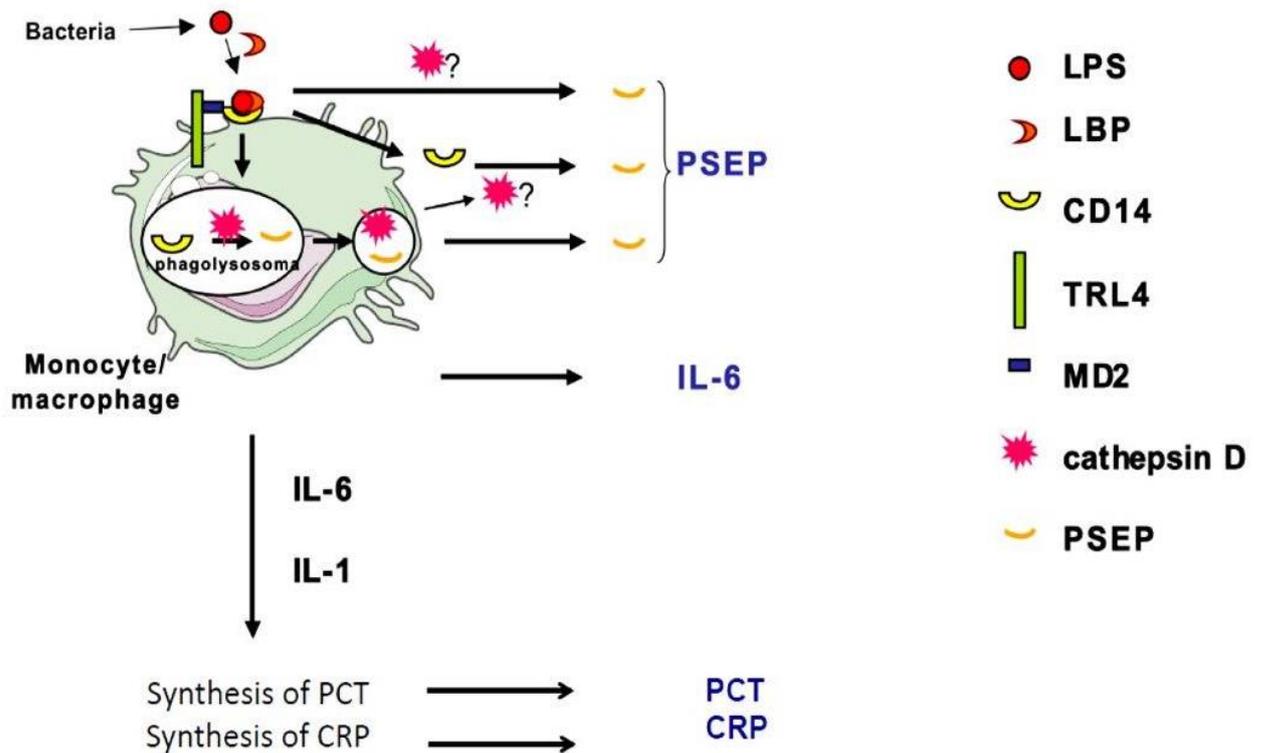


Рисунок 1.1 – Патогенетическая схема продукции пресепсина

Продукт расщепления CD14 был назван растворимым CD14-подтипом (sCD14-ST), или пресепсином. Кроме того, sCD14-ST описан как регуляторный фактор. Он может модулировать клеточный и гуморальный иммунный ответ, взаимодействуя непосредственно с Т- и В-клетками. Циркулирование пресепсина может быть расценено как активация системы моноцит-макрофаг. Стоит помнить, что существуют базовая и физиологическая активности этих клеток, которые предполагают наличие пресепсина у здоровых людей. Поэтому концепция этого биомаркера подразумевает, что концентрация пресепсина должна быть определена у здоровых и больных людей, у которых она увеличивается на ранней стадии бактериальной инфекции, и это увеличение должно зависеть от интенсивности врожденного иммунитета [8, 300].

**Пресепсин как ранний маркер при инфекционных заболеваниях.** Циркулирующие sCD14 определялись у людей с системной инфекцией, связанной с энтеробактериями, а также у новорожденных и взрослых для оценки тяжести ожогового сепсиса. В 2005 году пресепсин был описан как

высокоспецифичный маркер в отношении ожогового сепсиса. Этот новый биомаркер, обнаруживаемый с помощью обычного иммуноанализа, значительно увеличивается в плазме крови на ранних стадиях ожогового сепсиса. Сегодня имеется не так много данных о кинетике пресепсина, о том, как долго устойчив его уровень во время ожогового сепсиса и особенностях его колебания. В экспериментальной модели сепсиса на кролике (лигирование и прокол слепой кишки с последующим развитием перитонита) пресепсин обнаруживался в крови животного уже через два часа после начала эксперимента. Было выяснено, что уровень пресепсина повышался раньше, чем IL-6 и ПКТ, с пиком через 3 часа и устойчивым повышением в течение по меньшей мере 5 часов. В другой работе концентрация пресепсина изучалась после стимуляции ЛПС моноцитов, собранных у пяти здоровых добровольцев. В клетках линии THP1 пресепсин был обнаружен через час после воздействия ЛПС, а его концентрация достигла максимума через 3 часа. В течение первого часа на линии PMNC наблюдалась секреция пресепсина одновременно с высвобождением IL-6. Также было описано, что при ожогах уровень пресепсина начинает увеличиваться раньше, чем ПКТ и СРБ, и остается повышенным в течение 7 дней. Все эти результаты подтверждают потенциальную пользу пресепсина в раннем обнаружении инфекционных заболеваний [5, 122, 167].

**Пресепсин в оценке инфекционного поражения.** По результатам исследований было установлено, что для выявления пациентов с инфекцией минимальное значение 399 пг / мл имеет хорошую чувствительность (80,3 %) и специфичность (78,5 %), а также лучшую эффективность, нежели другие биомаркеры, в число которых входят СРБ и ПКТ. Однако превосходство пресепсина не было показано во всех исследованиях, что может быть связано с особенностями возбудителя и течением инфекции.

Пресепсин показал лучшую эффективность по сравнению с ПКТ, оценивая 60-дневную летальность у 105 пациентов с ожоговым сепсисом, но ПКТ достоверно показывал на преддиагностическую точность. Кажется

очевидным, что концентрация пресепсина увеличивается в ответ именно на инфекцию, ведь его уровень был значительно ниже у 41 пациента с несептическим SIRS (333,5 пг/мл). Интересно, что у этих пациентов концентрации пресепсина не отличались от 22 нормальных участников (294,2 пг / мл) и 128 контролей (190 пг / мл).

В 83, по сравнению с 106, случаях ожогового сепсиса пресепсин обладал хорошей чувствительностью, но посредственной (61,9 %) специфичностью в отношении выявления инфекции при минимальной концентрации 600 пг / мл. Так как CD14 присутствует на мембранах циркулирующих моноцитов, можно предположить, что их количество может влиять на уровень пресепсина. Однако было установлено, что уровень пресепсина не коррелирует с количеством лейкоцитов [11, 299].

Таблица 1.1 – Диагностические уровни пресепсина, пг / мл (взрослые пациенты, n = 10)

Уровень ПСП, пг/мл	Клинический диагноз
< 200	Сепсис может быть исключен.
≥300	Системная инфекция (сепсис) возможны.
≥500	Умеренный риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса).
≥1000	Высокий риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса / септического шока). Высокий риск 30-дневной смертности, сравнимый с таковым при APACHE II > 25.

В нескольких исследованиях сравнивались уровни пресепсина у пациентов с положительным и отрицательным посевами крови, и интересно, что пациенты с бактериемией имели более высокие концентрации пресепсина. Также стоит отметить одно исследование, в котором только ПКТ показывал значительную разницу между грамположительными и грамотрицательными результатами посева крови: в последнем он был более высокий уровень.

Ни пресепсин, ни ПКТ не могли дифференцировать инфекцию, вызванную *S. aureus*, от инфекции, вызванной *E. coli*. Однако было установлено, что у пациентов с кандидемией по сравнению с пациентами с отрицательным посевом крови уровень пресепсина значительно выше. Это наблюдение подтверждает вероятность влияния природы патогена и степени его инвазии на уровень пресепсина. Как было выявлено в исследованиях несептических пациентов, эффективность пресепсина может снижаться у пациентов с почечными заболеваниями. Также было показано, что оценка пресепсина вместе с ПКТ имеет большую диагностическую ценность, нежели их оценка поодиночке [344, 379, 400].

**Пресепсин в оценке прогноза ожогового сепсиса.** Постепенное повышение уровня пресепсина связано со степенью тяжести инфекции. Исследователи из Японии выяснили, что средняя концентрация пресепсина составляет 721 пг / мл для местных инфекций, 818 пг / мл для ожогового сепсиса и 1993 пг / мл для тяжелого ожогового сепсиса. Пресепсин показал значительную способность диагностировать ожоговый сепсис и септический шок. Комбинирование определения пресепсина с обычными системами оценки тяжести состояния улучшало их эффективность в выявлении более тяжелых пациентов. Пресепсин также можно использовать для прогнозирования риска смерти: его показатели для определения риска смерти близки к таковым у ПКТ. В заключение стоит еще раз отметить, что пресепсин повышается раньше других маркеров ожогового сепсиса до его клинической манифестации, и его повышение не регистрируется при неинфекционных поражениях, а также его можно использовать для оценки динамики тяжести состояния.

#### **1.4. Патогенетические механизмы антибиотикорезистентности и стратегии применения антибиотиков**

Пенициллин, вошедший в клиническую практику в начале 1940-х годов, при стрептококковых инфекциях показал крайне высокую клиническую

эффективность, однако уже в 1967 году появились первые подтвержденные сообщения о выделении устойчивых к нему изолятов. Еще через 10 лет вспышка стрептококковой инфекции в Южной Африке подтвердила существование множественной резистентности этого возбудителя к пенициллину, тетрациклину, эритромицину, левомицетину, клиндамицину и рифампицину. Исследования показали, что устойчивые к антибиотикам изоляты *стрептококка* выделяются и у пациентов, ранее не получавших антибактериальную терапию. Распространение антибиотикорезистентности, связанное с чрезмерным и порой неоправданным использованием антибиотиков, стало серьезной проблемой медицины.

В этом разделе мы рассмотрим патогенетические механизмы устойчивости стрептококка к антибактериальным препаратам разных фармакологических групп. От этих механизмов зависит, как быстро наличие генетических маркеров антибиотикорезистентности у бактерий становится клинически значимым, насколько легко они распространяются в популяции, можем ли мы преодолеть резистентность изменением режима применения тех же самых антибиотиков. В конечном счете выбор препарата «первой линии» для эмпирической терапии определяется не только текущим уровнем чувствительности *стрептококка*, но и влиянием такого выбора на дальнейшую эволюцию антибиотикорезистентности.

**Бета-лактамы.** Устойчивость *стрептококка* к пенициллину и другим бета-лактамам развивается вследствие мутации, приводящей к структурным изменениям пенициллин-связывающего белка (ПСБ). К семейству ПСБ относятся ферменты, отвечающие за синтез пептидогликанов бактериальной клетки. При их блокировании пенициллином нарушается целостность клеточной стенки, что ведет к лизису клетки и ее гибели. У *стрептококка* описаны 6 видов ПСБ; три из них имеют наибольшее значение для развития резистентности: ПСБ1а, ПСБ2х и ПСБ2b, при этом мутация гена ПСБ1а приводит лишь к снижению чувствительности к пенициллину.

Чувствительность бактерий к антибиотикам *in vitro* оценивается по значению минимальной подавляющей концентрации (МПК) — это та концентрация препарата, которая приводит к видимому подавлению роста возбудителя в тестовой среде. Так как у стрептококка присутствует несколько видов ПСБ, единичной мутации еще недостаточно для формирования высокого уровня резистентности к пенициллину. Накопление мутаций приводит к постепенному и ступенчатому нарастанию МПК, и для развития клинически значимой резистентности к пенициллинам необходимо сочетание нескольких мутаций. Такой механизм в значительной степени может преодолеваться увеличением дозы препарата или изменением режима его применения. Сниженная чувствительность или резистентность *стрептококка* к пенициллину распространяется и на другие бета-лактамы. В меньшей степени нарушается связывание парентеральных цефалоспоринов 4 и 5-го поколений и карбапенемов.

**Макролиды.** Формирование нечувствительности к этой группе антибиотиков может быть связано с двумя независимыми механизмами. Первый механизм связан с эффлюксом — способностью микроорганизма активно выводить антибиотик из клетки. Этот механизм кодируется геном *mef* (A) бактерий и реализуется за счет работы внутриклеточного насоса — эффлюксной помпы. Он характерен для 14- и 15-членных макролидов; 16-членные макролиды эффлюксу не подвержены. В прежние годы эффлюкс приводил к небольшому увеличению МПК и низкому уровню резистентности стрептококка к макролидам. Создание высоких концентраций препарата в очаге инфекции иногда помогало преодолеть работу эффлюксной помпы. Однако в последние годы МПК для изолятов *стрептококка*, обладающих механизмом эффлюкса, увеличились еще в 2-4 раза, и это практически лишило макролиды способности действовать в очаге инфекции, вызванной устойчивыми к ним возбудителями.

Второй механизм, связанный с наличием гена *erm* (B), состоит в модификации области связывания антибиотика с его мишенью — 23S РНК,

компонентом 50S субъединицы бактериальных рибосом. Приобретение бактерией этого гена сразу приводит к развитию высокого уровня устойчивости к 14-, 15- и 16-членным макролидам, линкозамидам и стрептограмину В (MSLB-фенотип). MSLB-фенотип резистентности стрептококка превалирует во всем мире, хотя в отдельных регионах, в частности, в США, преобладает вариант, связанный с геном *mef* (A). Также описаны изоляты, имеющие сразу оба механизма резистентности. Их доля в последние годы нарастает, и при этом они обычно устойчивы к целому ряду антибиотиков.

**Линкозамиды.** Хотя линкозамиды и макролиды имеют разную химическую структуру, для них характерен один и тот же механизм резистентности стрептококка, связанный с геном *erm* В. Данные исследования SENTRY, проведенного в 2008 году, показывают, что лишь 80 % штаммов *стрептококка* в США чувствительны к клиндамицину. В 2011 году этот показатель оказался еще ниже — 78 %. Для клиндамицина характерен феномен индуцибельной резистентности, развивающейся в ходе терапии, поэтому его не следует использовать для эмпирической терапии тяжелых стрептококковых инфекций при отсутствии данных диско-диффузионного теста на подавление чувствительности бактерий к клиндамицину в присутствии макролида.

**Фторхинолоны.** Описаны три механизма формирования резистентности стрептококков к действию фторхинолонов. Первый из них связан с накоплением мутаций генов топоизомеразы (*parC* и *parE*) и ДНК-гиразы (*gyrA* и *gyrB*), приводящих к структурным изменениям активных сайтов ферментов. Для развития высокого уровня устойчивости к фторхинолонам 3–4-го поколений необходимо сочетание двух мутаций: *gyrA* и *parC*. Мутации генов *gyrB* и *parE* встречаются редко, и их клиническое значение неясно.

Второй механизм связан с действием эффлюксной помпы, которая удаляет антибиотик из бактериальной клетки. Способность бактерий к активному выведению антибиотика для разных фторхинолонов неодинакова — так, левофлоксацин подвержен эффлюксу в значительно меньшей степени, чем ципрофлоксацин.

Третий механизм – плазмидная резистентность, связанная с продукцией плазмидами белков, защищающих мишени действия фторхинолонов. Такой механизм распространен в США, Европе и Восточной Азии. Обычно он приводит к низкому уровню резистентности, но может вносить вклад и в развитие резистентности высокого уровня за счет кумулятивного действия при сочетании с другими механизмами.

**Тетрациклины.** Самый важный механизм формирования стрептококка к действию тетрациклинов – защита рибосом, позволяющая бактерии синтезировать белок даже при связывании антибиотика с рибосомальной мишенью. Механизм такой защиты точно не известен, но в нем участвуют белки, кодируемые генами *tet (O)* и *tet (M)*. Имеются сообщения о том, что доксициклин более активен, чем тетрациклин, в отношении штаммов стрептококка, несущих ген *tet (M)*. Этот антибиотик может применяться для лечения стрептококковых инфекций, но для этого должна быть подтверждена высокая чувствительность к нему *стрептококка* в данном регионе. Необходимо учитывать, что доксициклин относится к антибиотикам широкого спектра действия, поэтому применение его при стрептококковых инфекциях должно быть ограничено во избежание роста резистентности других бактерий.

Распространение устойчивости *стрептококка* к большинству антибиотиков для современной медицины приобрело характер эпидемии. Выбор препарата для эмпирической терапии стрептококковых инфекций должен диктоваться как текущим уровнем антибиотикорезистентности, так и риском ее дальнейшего распространения в популяции. Наряду со строгим контролем использования антибиотиков должны прорабатываться альтернативные стратегии для уменьшения формирования резистентности микроорганизмов, включающие и возможности вакцинации.

Инфекции, причиной которых служит антибиотикорезистентность бактерий, приобретают все большую распространенность и трудно поддаются лечению. В новом исследовании выявлены уникальные признаки уязвимости группы устойчивых к антибиотикам бактерий-мутантов в геномном масштабе,

что дает новое представление о лекарственных средствах, которые можно использовать в сочетании с антибиотиками для подавления устойчивости микробов.

Антибиотикорезистентность сегодня – одна из самых серьезных угроз общественному здравоохранению [11]. Обеспокоенность по поводу увеличения числа патогенных бактерий, устойчивых к существующим ныне антибиотикам, усугубляется тем фактом, что в стадии разработки находится крайне мало новых антибиотиков. Данное обстоятельство приводит к поиску альтернативных стратегий лечения. Для более эффективного использования существующих антибиотиков в борьбе с резистентными бактериями было предложено множество способов – как, например, сочетание антибиотиков с другими веществами – либо прочими антибиотиками, либо препаратами-синергистами антибиотиков. Особый интерес представляют молекулы, которые ингибируют развитие устойчивости к антибиотику или специфически уничтожают антибиотикорезистентные бактерии-мутанты, используя адаптационные дефекты микробов вследствие их мутаций, придающих устойчивость [21]. Однако молекулярные пути, на которые можно воздействовать у таких антибиотикорезистентных бактерий-мутантов, недостаточно изучены. В этой работе в журнале *Nature Microbiology* Rasouly с соавт. описывают метод цельногеномного транспозонного мутагенеза для идентификации клеточных факторов, которые по-разному влияют на адаптацию антибиотикорезистентных мутантов по сравнению с исходным, чувствительным к антибиотикам штаммом [13]. Авторы используют свой метод для определения нескольких белков, при ингибировании которых значительно снижается рост одного штамма мутантов *Escherichia coli*, устойчивых к рифампицину (Rif-R) и имеющих крайне важное значение в клинической деятельности. Авторы также показывают, что добавление к рифампицину препаратов, которые ингибируют эти белки, приводит к более низким показателям антибиотикорезистентности, что подчеркивает важность таких средств для терапевтических целей.

Рифампицин обычно применяется для лечения бактериальных инфекций, таких как туберкулез, лепра и легионеллез; принцип действия его состоит в ингибировании транскрипции за счет непосредственного взаимодействия с РНК-полимеразой [41]. Устойчивость к рифампицину регулярно выявляется в клинических условиях, при этом большинство устойчивых штаммов несут мутации в бета-субъединице РНК-полимеразы, особенно в виде замены H526Y или S531F/L. Своим исследованием Rasouly с соавт. начинают систематический анализ взаимодействий между мутантным геном H526Y и всеми генами в геноме *E. coli* для поиска тех молекулярных путей, которые не являются жизненно необходимыми для выживания исходного штамма дикого типа (WT), чувствительного к антибиотикам, однако важны для роста резистентного штамма. Вероятно, эти пути послужат новыми мишенями для лечения, поскольку их ингибирование не действует на большинство чувствительных к антибиотикам штаммов, и, следовательно, на них вряд ли повлияют ныне существующие противомикробные препараты. Лекарственные молекулы, ингибирующие эти пути, впоследствии могут специфически действовать и против вновь возникающих резистентных мутантов. Это позволяет продолжать использовать исходный антибиотик (рифампицин) для уничтожения чувствительных клеток и сокращать использование других антибиотиков для комбинированной терапии.

Секвенирование вставок транспозонов – это удобный и чувствительный метод выявления генов, влияющих на адаптационные возможности организма в разнообразных условиях окружающей среды или в различном генетическом окружении; благодаря нему можно обнаружить даже незначительное влияние на адаптивные возможности [115]. Авторы создали обширные библиотеки транспозонов для геномов WT и мутантов по H526Y и определили адаптивность всех мутантов для обоих генетических состояний. Вставки транспозонов в гены синтеза клеточной стенки и деления клеток оказались недостаточны при наличии H526Y (затраты синтетической адаптивности) по сравнению с WT, вследствие чего, как предполагается, мутанты H526Y

гиперчувствительны к внешнему физическому воздействию, оказываемому на клеточную стенку. Синтетическая летальность между мутантами, чувствительными к воздействиям на клеточную стенку, и мутацией H526Y, а также повышенная чувствительность мутантов H526Y к ингибиторам синтеза клеточной стенки подтверждают эти выводы. Авторы также обнаружили, что вставки транспозонов в ген фермента спасения (повторного использования) урацила, оказались в значительной степени выраженными H526Y при наличии H526Y по сравнению с WT, что указывает на измененный путь спасения урацила в мутантах H526Y, в которых присутствовала повышенная чувствительность к аналогам этого нуклеотида. Дальнейшие исследования показали, что измененные реакции на сигнал бактериального стресса ppGpp, а также нарушение регуляции пути спасения урацила способствуют высокой скорости элонгации транскрипции у мутантов H526Y, что приводит к развитию их чувствительности к ингибиторам синтеза клеточной стенки и аналогам урацила. Однако эти результаты ограничивались лишь генотипами, устойчивыми к рифампицину, что привело к увеличению скорости транскрипции, а антибиотикорезистентные мутанты, у которых транскрипция была затронута иначе, не имели таких же паттернов синтетической адаптивности.

Важно отметить, что, как обнаружили авторы, эти результаты могут быть использованы для специфического воздействия на распространение и типы резистентных мутантных штаммов, возникающих после воздействия рифампицина. Добавление ингибиторов клеточной стенки и аналогов урацила в субингибиорных концентрациях в момент воздействия рифампицина снижало рост устойчивых к этому антибиотику мутантов и приводило к изменению генотипов отобранных мутантов. Количество самых распространенных мутантов с устойчивостью к рифампицину снизилось, и мутационный спектр сдвинулся в пользу другой мутации, приводящей к серьезному нарушению роста. Кроме того, на мышинной модели перитонита после лечения ингибитором клеточной стенки бактериальная нагрузка мутантов по H526Y оказалось

меньше по сравнению с WT. Это позволяет предположить, что такие препараты можно комбинировать с рифампицином для более эффективного лечения инфекций. Таким образом, фокусировка внимания на генах, не являющихся жизненно важными для бактерий, позволит значительно расширить спектр молекул, который можно рассматривать для комбинированной терапии с антибиотиками.

Результаты этого исследования сводятся к тому, что разные мутанты, устойчивые к одному и тому же антибиотику, могут иметь сильно различающиеся адаптивные профили, и поэтому затраты на приспособленность зависят от генотипа. В то время как устойчивость к антибиотикам в клинике все еще в значительной степени определяется традиционными методами, основанными на выращивании бактериальных культур, в последнее время все более прочную позицию приобретают молекулярные технологии. Они применяются как для диагностики туберкулеза, так и для определения устойчивости к рифампицину на молекулярном уровне [246]. В соответствии с этим, специфичные методы лечения от конкретных устойчивых генотипов бактерий становятся все более реальными. Одним из вариантов является составление каталогов наиболее часто встречающихся мутаций устойчивости к антибиотикам, обнаруживаемых у тех микробов, для которых антибиотикорезистентность является критической проблемой, а также определение затрат на приспособленность и комбинаций препаратов воздействия на устойчивые генотипы. Проблема заключается в том, что бактерии печально известны своей способностью к быстрой эволюции, и возможно, что лечение неким «коктейлем лекарств» может изменить адаптивную траекторию микробной популяции в сторону развития еще более устойчивого генотипа, что в большей степени сузит возможности терапии. Даже в настоящем исследовании лечение ингибиторами клеточной стенки и аналогами урацила в сочетании с рифампицином привело к увеличению распространенности медленно растущих резистентных к рифампицину мутантов, у которых может быть высокая толерантность и к другим

антибиотикам, что, таким образом, затруднит лечение. Следует также учесть, что, хотя авторы используют стандартные лабораторные условия и штаммы для определения затрат на приспособленность устойчивых мутантов, на рост и адаптацию таких мутантов способна влиять экологическая ниша инфекции, а также фон клинического штамма. Таким образом, для определения затрат на приспособляемость и клинической значимости может быть необходима имитация инфекционной ниши [117]. Тем не менее, очевидно, что геномный подход полезен для качественно нового понимания чувствительности устойчивых к антибиотикам штаммов. В сочетании с достижениями в области молекулярной диагностики инфекционных заболеваний это может открыть новые возможности для эффективных методов лечения инфекций, основу которых составляют антибиотикорезистентные штаммы.

### **1.5. Современные представления о возможностях прогнозирования в медицинской практике**

Прогноз медицинский (греч. *prognosis*) – предвидение вероятного возникновения заболевания или предсказание характера течения и исхода болезни, основанное на знании закономерностей развития патологических процессов. Прогноз, указывал Г. А. Захарьин, – «основывающееся на диагнозе предположение о будущем: о том, как пойдет болезнь, каких ждать перемен в первое время, каких в следующее; чем кончится болезнь – выздоровлением, полным или неполным, или смертью; как будет действовать назначенное лечение». Построение прогноза, т. е. прогнозирование, представляет собой особый вид познавательной деятельности врача. Теоретической основой прогнозирования является прогностика – наука, изучающая общие законы и методы разработки прогнозов. Термин *прогностика* употребляется в литературе и в другом, более широком смысле, обозначая теорию и практику прогнозирования вообще.

Значение прогноза определяется задачами, связанными с профилактикой, лечением и реабилитацией больных. Вся лечебно-диагностическая и профилактическая деятельность врача пронизана прогностическими предположениями и выводами. Врачу необходимо предвидеть опасность заболевания для здоровья и жизни не только больного, но и окружающих, эффект лечения и вероятные осложнения тех или иных лечебных мероприятий, возможность утраты больным трудоспособности, чтобы вовремя принять меры для ее сохранения. Своевременное предвидение осложнений заболевания, побочных действий лекарственных препаратов, развития рецидивов болезни под влиянием определенных факторов окружающей среды является непременным условием успешной терапии и вторичной профилактики. Кроме того, соответствие действительного течения заболевания предсказанному косвенно подтверждает правильность диагноза.

Попытки определять прогноз заболеваний возникли в глубокой древности одновременно с появлением врачевания, т. к. именно предсказание исхода болезни (поправится человек или умрет, останется трудоспособным или будет инвалидом) – самое важное, что интересует больного и близких ему лиц в суждениях врача. К тому же от умения врача прогнозировать течение болезни в значительной мере зависела его профессиональная репутация. Поэтому, по мнению В. Х. Василенко, прогнозирование возникло в медицине раньше диагностики или, точнее сказать, в тот период развития медицины, когда и диагноз, и лечение были исключительно симптоматическими. Естественно, что прогноз в ту пору мог базироваться только на эмпирическом учете видимых симптомов, значение которых для исхода болезней оценивалось врачами древности иногда с поразительной тонкостью и глубиной (примером может быть прогностическое значение описанных Гиппократом изменений внешнего вида больного, известных сейчас как *facies Hippocratica*). Труды Гиппократа (прежде всего его *Prognosticum*) содержат целый свод правил оценки прогностической значимости доступных для наблюдения признаков болезней (положение больного в постели, выражение его лица, окраска и температура

кожного покрова и т. д.). В древности же возникли первые представления (иногда очень наивные) о риске заболеть тем или иным заболеванием, о возможности предвидеть и предупредить его.

С развитием научной медицины прогнозирование стало все больше опираться на диагностику, в частности на определение нозологической принадлежности заболевания, его этиологии и патогенеза, а также на учение об индивидуальной и общественной гигиене. Не утратили, однако, значения и эмпирические элементы прогноза, основанные на наблюдении и врачебном опыте. Значительный вклад в учение о прогнозе внесли Н. И. Пирогов, С. П. Боткин, Г. А. Захарьин, А. А. Остроумов, видевшие залог достоверного медицинского прогнозирования в достижениях медицинской науки и общественно-исторической практики врачевания, преломленных сквозь призму собственного опыта врача. «Знание врача, его опытность и искусство обуславливают большую или меньшую верность предсказания», – писал С. П. Боткин.

Проблема логической структуры прогностического (как и диагностического) мышления разработана все еще крайне недостаточно [270, 144]. В логической интерпретации мыслительного процесса, лежащего в основе прогнозирования, существует несколько направлений. С. П. Боткин – сторонник гипотетической концепции диагноза – полагал, что «если самая диагностика больного представляет более или менее вероятную гипотезу, то предсказание, вытекающее из этой гипотезы, будет иметь еще меньшую степень вероятности, чем первая основная гипотеза». Однако сказанное С. П. Боткиным относится к современной ему характеристике диагноза и прогноза, неизмеримо менее достоверных, более гипотетичных по сравнению с нынешними. Ряд исследователей, считает, что логике прогностических умозаключений более соответствует индуктивная или гипотетико-индуктивная логическая структура. Между тем не вызывает сомнений, что, опираясь на высокую достоверность современной диагностики и современный уровень знаний о закономерностях развития патологических процессов, врач при

построении прогноза делает заключения, как правило, идя от общего к частному, от причины к следствию. При этом прогностические умозаключения строятся на основе правильного условно-категорического или категорического силлогизма.

В клинической медицине могут быть выделены четыре класса (типа) прогностических задач:

1) прогнозирование состояния здоровья здоровых людей в обстановке воздействия на них патогенных факторов, в частности в экстремальных ситуациях; 2) прогнозирование риска заболевания; 3) прогнозирование течения болезни; 4) прогнозирование исхода болезни.

Две последние задачи тесно связаны и обычно рассматриваются и решаются параллельно практически в каждом случае заболевания.

Прогноз состояния здоровья людей и жизнедеятельности их организма в необычных условиях бывает необходим в случаях, когда здоровому человеку предстоит подвергнуться воздействию определенных (иногда экстремальных) факторов, адаптация к которым потребует от организма значительных усилий. Прогнозирование влияния на человека таких факторов, как невесомость, высокая гравитация, гипокинезия, экстремальная физическая нагрузка требует обычно использования специальных нагрузочных тестов, позволяющих оценить функциональное состояние и адаптационные возможности определенных функциональных систем (сердечно-сосудистой системы, вестибулярного аппарата, локомоторного аппарата и др.).

Прогноз возможности заболевания связан с учетом этиологии и патогенеза определенных болезней, воздействия вредных бытовых и производственных факторов, индивидуальных особенностей человека (перенесенные ранее заболевания, наследственность, вредные привычки и др.) [19, 179]. Так, проживание человека в местности, где почва и вода характеризуются дефицитом йода, позволяет предвидеть развитие у него эндемического зоба. Наличие у ближайших родственников по отцовской и материнской линии сахарного диабета, а также рождение женщиной ребенка

большого веса позволяют сформулировать представление о предиабете, т.е. состоянии, грозящем со значительной долей вероятности перейти в латентный или явный диабет. Предрасположенность к некоторым заболеваниям оценивается путем выявления так называемых факторов риска.

Широкое распространение получила такая форма прогнозирования возможности заболевания, как медико-генетическое консультирование (точнее, медико-генетическое прогнозирование), позволяющее количественно определить риск рождения ребенка с той или иной наследственной аномалией не только в больных, но и в здоровых семьях – так называемые спорадические случаи, наследование которых в родословной проследить не удастся.

Прогноз течения и исхода заболевания – наиболее распространенный в практической медицине вид медицинского прогнозирования [24, 151, 277]. Различают прогноз болезни (общий прогноз, прогноз нозологической формы) и прогноз больного (индивидуальный прогноз). Последний основывается на прогнозе болезни, но строится с учетом индивидуальных особенностей больного (возраста, иногда пола, индивидуальной иммунореактивности и др.).

Прогноз должен отвечать на целый ряд важных вопросов: закончится болезнь смертью и когда или больной будет жить (прогноз сохранения жизни, или витальный прогноз – *prognosis quoad vitam*), наступит ли выздоровление (прогноз выздоровления – *prognosis quoad valitudinem*), будет выздоровление полным или болезнь примет рецидивирующее течение, восстановится ли трудоспособность пациента (и в какой степени) или он будет инвалидом (социально-трудовой прогноз), сколько времени проживет больной (прогноз длительности жизни – *prognosis quoad longitudinem vitae*).

По своему содержанию прогноз может быть хорошим (благоприятным – *prognosis bona*), сомнительным (*prognosis dubia*), плохим (неблагоприятным – *prognosis mala*), очень плохим (*prognosis pessima*) и предвещающим летальный исход (*prognosis lethalis*).

Прогресс фармакологии и хирургии позволяет более оптимистично, чем раньше, оценивать ближайший прогноз даже безусловно смертельных

заболеваний. При целом ряде тяжелых инвалидизирующих заболеваний (сахарном диабете, ревматоидном артрите, хронической недостаточности надпочечников) жизненный и трудовой прогноз в значительной степени зависит от систематического проведения медикаментозной терапии, адекватного лечения осложнений или их профилактики.

Индивидуальный прогноз строится с учетом комплекса факторов, сложно и разнонаправленно влияющих на сопротивляемость организма больного действию болезнетворного агента, патогенез заболевания, формирование и становление защитных, приспособительных, компенсаторных реакций.

Одним из быстро прогрессирующих направлений в клинической медицине, несомненно, является прогнозирование заболеваний с помощью специальных шкал. Более точная оценка развития заболевания позволяет эффективнее использовать лечебные ресурсы, включая хирургическое лечение и дорогостоящие высокотехнологичные устройства [93, 63]. Строго говоря, шкалы могут использоваться, если доказано, что их применение достоверно улучшает прогноз по сравнению с решениями, принимаемыми врачом без шкал (таблица 1.2).

Таблица 1.2 – Преимущества и недостатки прогностических шкал

<b>Преимущества шкал</b>	<b>Недостатки шкал</b>
Унификация принятия решения	Групповой прогноз
Нет существенной зависимости от опыта и квалификации врача.	Учет небольшого числа предикторов
	Неопределенность временного лага прогноза.
Количественная оценка состояния и прогноза	Статический характер прогноза
Автоматический расчет при электронной истории болезни	Зависимость от популяции
Возможность контроля	Ограниченность определенным заболеванием или вариантом болезни
	Многочисленность шкал и сложность выбора

Соответствие наблюдаемых и предсказанных исходов (калибровка), оценивается обычно с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешева ( $\chi^2$ ) – чем ниже, тем лучше. Для решения вопроса о возможности применения шкалы последняя должна быть валидизирована. Проверка пригодности шкалы проводится независимыми исследователями на других группах пациентов в разных регионах проживания, а не только на части пациентов данного исследования, не включенных в группу отбора прогностических факторов. Особенно важна проверка прогностических возможностей у пациентов разных возрастов, полов, рас, при распространенных коморбидных заболеваниях [128, 81, 92].

Результаты оригинального исследования сравнивают с результатами проверяющего исследования. Обычно статистика независимых исследований ниже, но именно на эту оценку и следует ориентироваться. Применение недостаточно проверенной шкалы может привести к существенным ошибкам.

Деление шкал на диагностические и лечебные порой весьма условно, так как выделение групп риска определяет дальнейшую тактику лечения.

Часто механическое использование шкал с принятием решения на основании только числа баллов приводит к выбору неоптимального лечения.

Выбор диагностической и лечебной программы должен учитывать прогноз заболевания [110, 217].

Современная диагностика заболеваний включает дорогостоящие и высокочувствительные тесты, часто недостаточно специфичные с заметной долей ложноположительных результатов. Последние требуют дополнительного обследования и нередко сопровождаются избыточным лечением.

В этих условиях существенно повышается роль прогнозирования заболевания, позволяющая ранжировать пациентов в зависимости от степени риска и более адекватно назначать активное дорогостоящее и не всегда безопасное медикаментозное хирургическое лечение, рационально использовать ограниченные ресурсы системы здравоохранения [205, 174, 69].

Предикторы, включенные в шкалы, имеют определенные критерии, которые необходимо учитывать при работе со шкалой. Бывает, что один из критериев шкалы недоступен, поэтому при необходимости недостающее значение обычно заменяют нормальным, что может привести к снижению точности классификации.

При использовании шкал важно представлять, на каких популяциях пациентов шкала была разработана и валидизирована. Соответственно ее использование у других пациентов может привести к существенным ошибкам, что обусловлено использованием регрессионного анализа.

Одним из принципиальных ограничений шкал является невозможность индивидуальной оценки, т.к. шкалы могут лишь дать вероятностную оценку риска для группы пациентов с данными уровнями факторов риска. У каждого пациента событие может произойти либо не произойти. Например, если шкала прогнозирует риск смерти в 20%, неясно, данный пациент один из 20 в группе из 100 человек, которые умрут, или он один из 80, которые выживут. Выраженность прогностического критерия шкалы может сильно варьировать у разных пациентов.

На прогноз заболевания могут влиять многие факторы, которые игнорировались при разработке прогностической шкалы, например, семейный анамнез, раса, получаемая терапия, состояние психики (недавний стресс, депрессивное расстройство), метеорологические и гелиогеофизические факторы и т.д.

Заболевания развиваются во времени, и, соответственно, меняются симптомы и прогноз. Поэтому рекомендуется повторное использование шкал для уточнения оценок. В то же время распространенным недостатком большинства шкал является отсутствие динамического режима оценок и длительный интервал прогноза, который не дает врачу точного времени развития неблагоприятного события.

Факторы риска, используемые в шкалах, часто бывают неспецифическими и могут влиять на прогноз других заболеваний. Например,

возраст, артериальное давление, дисфункция почек, класс сердечной недостаточности включены во многие шкалы. Поэтому шкалы, разработанные для одного заболевания, могут оказаться полезными и для других болезней.

Представляется перспективной разработка неспецифических моделей, позволяющих прогнозировать широкий класс заболеваний [129, 120, 54].

Шкалы не обладают 100% точностью и имеют немало ограничений. Поэтому разумно использовать шкалы в качестве подспорья для принятия клинического решения с учетом предпочтений пациентов, имеющихся ресурсов и реалий практического здравоохранения). Именно в этом направлении развиваются новые концепции (персонифицированная, точная, пациент-ориентированная медицина), позволяющие преодолеть недостатки, присущие медицине, основанной на доказательствах, полученных в исследованиях больших групп пациентов.

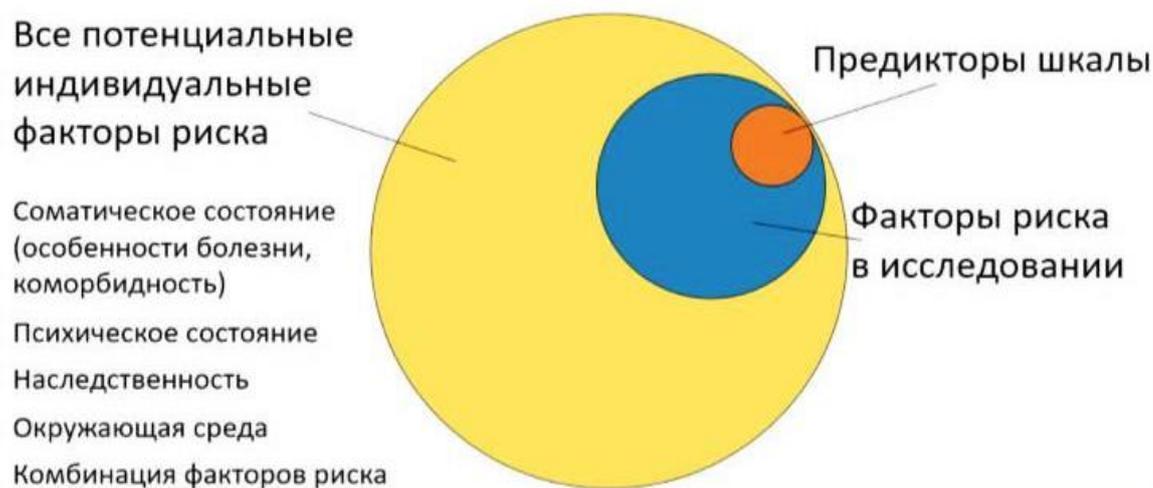


Рисунок 1.2 – Соотношение потенциальных факторов риска и предикторов

Шкалы удобно использовать во врачебной практике (рисунок 1.2). На течение заболевания может влиять огромное число факторов – как средовых, так и самого организма. Влияние разных факторов может быть скрыто многочисленными шумовыми воздействиями и форму зависимости трудно

определить даже приблизительно. В этих случаях традиционные линейные статистические методы оказываются недостаточно точными.

Весьма перспективным представляется машинное обучение, которое использует большие массивы данных (регистры, базы электронных медицинских документов), проводит поиск наиболее информативных переменных, выбирает оптимальные комбинации переменных и лучшие математические алгоритмы (регрессия, классификационное дерево, нейронные сети и другие) или их комбинацию для получения максимально точного прогноза. Учет большого числа данных, возможность самообучения, гибкость дают определенные преимущества машинному обучению перед традиционно используемыми в медицине моделями. Так, машинное обучение позволило существенно улучшить прогноз пациентов в критических состояниях по сравнению с известными шкалами и традиционной регрессионной моделью.

Вместе с тем, использование не отобранной когорты пациентов, а большого массива разнородных данных может снизить точность классификации рисков и близость прогноза к частоте реальных событий.

Таким образом, прогностические шкалы помогают практикующим врачам оценить возможные риски развития неблагоприятных событий для групп пациентов со сходными условиями, на этой основе принимать более эффективные диагностические лечебные решения с обязательным учетом позиции пациента, имеющихся ресурсов здравоохранения, особенностей болезни, коморбидности, генетических и средовых факторов.

Подытоживая литературный обзор, необходимо отметить следующие моменты: вооруженный конфликт в Донбассе имеет ряд своих особенностей, среди раненных преобладают пациенты, пострадавшие от высокоэнергетического оружия, что ведет, как правило, к комбинированным и сочетанным травмам. Современные научные данные в изучении раневого процесса заставляют обратить пристальное внимание на изучение факторов роста, более тщательно детализировать течение раневого процесса. В то же время генный пул человеческого организма является заданной при рождении

детерминантой, что неизбежно влияет на течение раневого процесса и исход заболевания – врач не в состоянии изменить генетический материал пациента, генетически обусловленное благоприятное или неблагоприятное течение процессов репарации тканей. Однако, для успешного прогнозирования исхода лечения, выбора оптимальной хирургической тактики, необходимо учитывать и полиморфизм генов. Таким образом, выделение наиболее значимых прогностических признаков и построение математической модели позволяет выбрать оптимальную тактику лечения.

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 2.1. Материал исследований

Материалом для исследования послужили: 1) 88 актов судебно-медицинского исследования Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк за 2014-2019 гг.; 2) 1098 историй болезней ожогового отделения Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк за 2014-2019 гг.; 3) показатели заболеваемости и смертности по ожоговым травмам за 2014-2019 гг. по данным 3.1) Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации (Заболеваемость населения по основным классам болезней, 2000-2019 <https://www.gks.ru/>) и 3.2) Республиканского Центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий Донецкой Народной Республики (Показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики за 2014-2019 гг. (статистические материалы)).

Экспериментальные исследования были выполнены на 200 белых лабораторных крысах-самцах средней массой 200 г, содержащихся на стандартном рационе с доступом к воде в условиях вивария с 2007 г. по 2013 г. на базе кафедры патологической физиологии и Центральной научно-исследовательской лаборатории ДонНМУ им. М. Горького. Проведена оценка 76 различных показателей жизнедеятельности: 18 гемодинамических, 31 биохимического, 14 иммунологических, 9 микробиологических и

13 нейроэндокринных. Все показатели, которые были взяты для анализа, получены в начальном периоде ожоговой болезни. Гемодинамические показатели определены в течение часа, а биохимические, иммунологические и нейроэндокринные – через три часа после моделирования ожога. У пострадавших лиц показатели определялись при поступлении в клинику и, по возможности, до начала интенсивной терапии. Это время, которому уделялось больше всего внимания всеми авторами, так как в этот «золотой» промежуток времени можно повлиять на прогноз и исход ожоговой болезни. Среди животных мы выделили две основные группы: несмертельный исход и смертельный исход.

Проведенные исследования отвечают принципам Хельсинской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997-2000 гг.), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997 г.), соответствующим положениям Всемирной организации здравоохранения, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики (1983 г.), правилам Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных исследованиях и с другой целью [European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53p.] и полностью исключают ограничение интересов пациента и нанесения вреда его здоровью и всем этическим требованиям, что подтверждено заключением комиссии по биоэтике ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРКЬОГО № 58 / 5-1 от 23 сентября 2021 г., протокол № 6. [181, 271].

## 2.2. Дизайн исследования

Эпидемиологические исследования проведены для всех возрастных групп. Критериями включения в исследования для построения патогенетической прогностической математической модели были: возраст пострадавших от 18 лет до 60 лет с наличием ожоговой травмы различной этиологии. Критериями исключения являлись: наличие тяжёлой системной сопутствующей полиорганной патологии, сочетанная или комбинированная травма, срок госпитализации менее суток (несовместимый с жизнью травматический (ожоговой) шок, самовольный уход из отделения либо перевод для дальнейшего лечения в иные лечебные учреждения).

По тяжести термического поражения в зависимости от площади и глубины ожогов пострадавших подразделяли на четыре группы (согласно классификации профессора Э. Я. Фисталя, 1999 г.): 1) легкообожжённые: ожоги I-II степени площадью до 10 % поверхности тела; 2) обожженные средней степени тяжести: ожоги I-II степени площадью от 10 % до 20 % поверхности тела; ожоги III-IV степени площадью менее 1 % поверхности тела, не локализующиеся в функционально значимых областях; 3) тяжелообожжённые: ожоги I-II степени площадью от 20 % до 40 % поверхности тела; ожоги III-IV степени площадью до 10 % поверхности тела; поражение дыхательных путей, независимо от тяжести поражения кожного покрова; 4) крайне тяжелые: ожоги I-III степени площадью более 40 % поверхности тела; ожоги III-IV степени площадью более 10 % поверхности тела.

Среди погибших у 65 обожжённых одной из основных причин смерти явился ожоговой сепсис. У 57 пострадавших – ранний ожоговый сепсис (РОС), который был диагностирован на первые-десятые сутки, у

восьми погибших – поздний ожоговый сепсис (ПОС), который был диагностирован в более поздние сроки (таблица 1).

Методология исследования построена основе модели «случай-контроль». Этот метод предполагает сравнение двух относительно однородных выборок, различающихся по одному параметру. В данном исследовании группы имели отличия по наличию или отсутствию осложнений, а, следовательно, и по длительности госпитального этапа лечения (койко-дни).

В работе была предпринята попытка осмыслить полученные результаты лечения больных в разных группах, определить наиболее значимые патогенетические предикторы, влияющие на осложнения и исход ожоговой травмы и длительность лечения.

Таблица 2.1 – Исследуемые показатели групп раннего и позднего ожогового сепсиса

Показатель	Ранний ожоговый сепсис		Поздний ожоговый сепсис	
Количество погибших	57 / 65 = 87,7 % ± 4,1 %		8 / 65 = 12,3 % ± 4,1 %; p < 0,001 от раннего ожогового сепсиса	
Мужчины, ♂	47 / 57 = 82,5 % ± 5,1 %		5 / 8 = 62,5 % ± 15,4 %; p = 0,625	
Женщины, ♀	10 / 57 = 17,5 % ± 5,1 %; p < 0,001 от ♂		3 / 8 = 37,5 % ± 15,4 %; p = 0,625 от ♂	
День диагностики, медиана ± ошибка	3 ± 0,52 [95 % ДИ: 1;10]		27,5 ± 4,4 [95 % ДИ: 10;60]; p < 0,001 от раннего ожогового сепсиса	
	♂ 3 ± 0,96	♀ 3 ± 0,66; p = 0,299 от ♂	♂ 24 ± 9,9	♀ 30 ± 33,1; p = 0,629 от ♂
Возраст, среднее ± ошибка, лет	47,8 ± 2,63 [95 % ДИ: 18;60]		57,7 ± 5,06 [95 % ДИ: 20;60]; p = 0,209 от раннего ожогового сепсиса	
	♂ 47,6 ± 2,65	♀ 49,0 ± 8,79; p = 0,876 от ♂	♂ 64 ± 12,2	♀ 47 ± 5,43; p = 0,114 от ♂
Площадь ожога, %, медиана ± ошибка	63,5 ± 5,02 [95 % ДИ: 40;70]		30 ± 10,6 [95 % ДИ: 10;60]; p = 0,042 от раннего ожогового сепсиса	
	♂ 70 ± 5,5	♀ 55 ± 12,7; p = 0,322 от ♂	♂ 45 ± 13,8	♀ 15 ± 13,2; p = 0,229 от ♂
Степень ожога, медиана	3 [95 % ДИ: 2;4]		3 [95 % ДИ: 2;4]; p = 0,543 от раннего ожогового сепсиса	
	♂ 3	♀ 3; p = 0,393 от ♂	♂ 3	♀ 4; p = 0,229
Доминирующий источник ожога	Открытое пламя		Открытое пламя	
	♂ Открытое пламя	♀ Открытое пламя	♂ Открытое пламя	♀ Открытое пламя
Термоингаляционное поражение	38 / 65 = 58,5 % ± 6,3 %		2 / 8 = 25,0 % ± 13,7 %; p = 0,154 от раннего ожогового сепсиса	
	♂ 32 / 47 = 68,1 % ± 5,3 %	♀ 6 / 10 = 60 % ± 14,8 %; p = 0,905 от ♂	♂ 0 / 2 = 0 %	♀ 2 / 2 = 100 %; p < 0,001 от ♂
Отравление СО	22 / 65 = 33,8 % ± 5,8 %		1 / 8 = 12,5 % ± 9,5 %; p = 0,382 от раннего ожогового сепсиса	
	♂ 18 / 47 = 38,3 % ± 7,8 %	♀ 4 / 10 = 40 % ± 14,8 %; p = 0,796 от ♂	♂ 0 / 1 = 0 %	♀ 1 / 1 = 100 %; p < 0,001 от ♂
Алкогольное опьянение	13 / 65 = 20,0 % ± 5,1 %		2 / 8 = 25,0 % ± 13,7 %; p = 0,889 от раннего ожогового сепсиса	
	♂ 11 / 47 = 23,4 % ± 6,12 %; p = 0,858	♀ 2 / 10 = 20 % ± 12,8 %; p = 0,858	♂ 0 / 2 = 0 %; p < 0,001	♀ 2 / 2 = 100 %; p < 0,001
Койко-дни, медиана ± ошибка	6 ± 0,79 [95 % ДИ: 1;10]		60 ± 14,9 [95 % ДИ: 30;90]; p < 0,001 от раннего ожогового сепсиса	
	♂ 6 ± 0,96	♀ 6 ± 0,66; p = 0,299 от ♂	♂ 48 ± 9,9	♀ 60 ± 33,1; p = 0,629 от ♂

### **2.3. Методы судебно-медицинских, патоморфологических и токсикологических исследований**

Судебно-медицинские, патоморфологические и токсикологические исследования трупов умерших в отделении пострадавших проводились на базе Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк. Кусочки внутренних органов первично фиксировались формалином. Затем проводилось уплотнение кусочков методом заливки в парафин. Окраска препаратов: гематоксилин-эозин – все объекты. При помощи санного микротомы СМ-2 изготавливались срезы. Микроскопическое исследование проводилось путем световой микроскопии в проходящем свете при помощи микроскопа LEIKA CME, OLYMPUS CX 21 или BIOLAM с увеличением  $\times 100$  и  $\times 400$ . Токсикологическое исследование проводилось на хроматографе «Кристалл-2000М», лицензионная программа «Хроматек-Аналитик 2,6». В стеклянный флакон вносили 0,5 мл 50 % раствора трихлоруксусной кислоты, 0,5 мл раствора смеси спиртов, которая содержит по 2 г/л метилового, этилового, изопропилового, пропилового, изобутилового и бутилового спиртов. После фиксации пробки к горловине флакона, перемешивали, шприцем вводили 0,25 мл 30 % раствора натрия нитрита. Затем 0,5 мл пробы вводили в инжектор хроматографа. Идентифицировали пики алкилнитритов с временами удерживания: метилнитрита – 0,73 мин., этилнитрита – 0,85 мин., изопропилнитрита – 0,94 мин., пропиленнитрита – 0,9 мин., изобутилнитрита – 1,8 мин., бутилнитрита – 2,3 мин. В стеклянный флакон вносили 0,5 мл 50 % раствора трихлоруксусной кислоты, 0,5 мл крови, 0,5 мл 2 г/л раствора пропилового спирта. После фиксации пробки к горловине флакона, перемешивали. Шприцем вводили 0,25 мл 30 % раствора натрия нитрита. Хроматографировали. Идентифицировали пик пропиленнитрита.

Количественное исследование на карбоксигемоглобин (ПЭ-5400 В): К 1 мл исследованной крови прибавляли 4 мл 0,24 % раствора цитрата натрия (раствор № 1). К 0,1 мл раствора № 1 прибавляли 4,9 мл 0,4 % раствора аммиака. Измеряли оптическую плотность D (гемоглобина) при  $S(\text{max}) = 540 \text{ нм}$ , (зеленый светофильтр) кювета 10 мм, раствор сравнения – 0,4 % раствор аммиака. К 4 мл ацетатного буфера (pH 5,2) прибавляли 1 мл раствора № 1, смесь выдерживали на водяной бане при температуре 56-57°C течение шести минут, охлаждали во льду в течение 10 минут, фильтровали через бумажный фильтр (раствор № 2). К 4,5 мл 0,4 % раствора аммиака добавляли 0,5 мл фильтрата (раствор № 2) и измеряли оптическую плотность D (карбоксигемоглобина), в условиях, описанных выше. D (карбоксигемоглобина) составляет: 0,00; D (гемоглобина) составляет: 0,590. Расчет количественного содержания карбоксигемоглобина по формуле  $X = D(\text{карбоксигемоглобина}) * 100\% : D(\text{гемоглобина}) = 9,0 \%$ .

Приготовление ацетатного буфера: 1) 306 г натрия ацетата довели до 750 мл дистиллированной водой (раствор А). 2) 75 г ледяной уксусной кислоты довели до 250 мл дистиллированной водой (раствор Б). 3) Смешивали А и Б.

#### **2.4. Методы биохимических исследований**

Содержание веществ и активность ферментов измеряли с помощью спектрофотометра SPECORD®-200, флуориметра Jenway 6200, микропланшетного фотометра LabSystems 352 Multiska MS.

Спектр биохимических параметров включал определение в сыворотке крови (на аппарате Microlit) электролитов (натрия, калия, кальция), общего белка и его фракций, показателей липидного обмена (холестерина, триглицеридов, фракций липопротеидов), глюкозы, мочевой кислоты,

мочевины, креатинина; активностей ферментов: альфа-амилазы, аспартат- и аланинаминотрансфераз (АсАТ и АлАТ), щелочной и кислой фосфатаз (ЩФ-азы и КФ-азы), креатининфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Анализы проводили с помощью наборов жидких реагентов, готовых к употреблению. Содержание веществ и активность ферментов измеряли с помощью биохимического анализатора «Kone Progress Plus» (Финляндия) [46, 66, 104, 147].

Для оценки проницаемости клеточных и субклеточных мембран исследовали активность лизосомных энзимов: протеолитического фермента катепсина Д (КД) и одной из кислых гидролаз – кислой фосфатазы (КФ). Принцип метода определения активности КД в сыворотке крови основан на измерении экстинкции при 280 нм тирозина, образующегося в результате гидролиза раствора гемоглобина под действием содержащегося в сыворотке крови лизосомного КД. Активность кислой фосфатазы, ЦИК, глюкозы, лактата, мочевины и креатинина в сыворотке крови определяли спектрофотометрически с помощью наборов реактивов фирмы «La Chema» (Чешская республика). Кислая фосфатаза в кислой среде расщепляет 4-нитрофенилфосфат на 4-нитрофенол и фосфат. Мерой активности фермента является количество освобожденного 4-нитрофенола, который определяли после остановки ферментативной реакции при длине волны 410 нм. За единицу активности КФ принимали нкат / л [46, 66, 104, 147].

ПГЕ определяли по А.М. Горячкова (1998) [146] по экстинкции позаэритроцитарного гемоглобина, поступает в среду в результате спонтанного лизиса мембран эритроцитов, вызванного пероксидным окислением липидов кислородом воздуха. Показатель ПГЕ выражали в %.

Белковые и липопротеидные фракции определяли с помощью оборудования и реактивов фирмы «Helena» (Франция) путем разгонки на ацетатцеллюлозной пленке в электрофоретической камере с последующей

окраской красителем, избирательно окрашивающим белки или липопротеиды, осветлением ацетатцеллюлозной пленки и учетом на денситометре «Process 24 VISU» [65].

Уровень маркера эндогенной интоксикации молекул средней массы (МСМ) определяли в сыворотке крови скрининговым методом Габриэлян Н. И. и соавт. [46], который заключается в осаждении крупномолекулярных белковых молекул 15 % раствором трихлоруксусной кислоты с последующим измерением оптической плотности супернатанта. Детекцию МСМ в супернатанте проводили на спектрофотометре при длине волны 254 нм.

Об интенсивности процессов ПОЛ *in vivo* судили по параллельному определению концентрации гидроперекисей липидов (диеновых конъюгатов ненасыщенных жирных кислот, ДК НЖК) и одного из вторичных продуктов липопероксидации – малонового диальдегида (МДА) [66]. Содержание в сыворотке крови ДК ненасыщенных жирных кислот исследовали по Placel Z. в модификации Гавриловой В. Б. и соавт. [104]. Регистрацию показателя проводили на спектрофотометре по величине пика поглощения конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов при длине волны 233 нм. Концентрацию ДК в крови выражали в МЕ / мл. Уровень вторичного продукта ПОЛ МДА в эритроцитах крови устанавливали по его реакции с тиобарбитуровой кислотой с последующим количественным определением окрашенного продукта спектрофотометрически. Концентрацию МДА в крови выражали в мкмоль / г белка [66]. Антиоксидантную активность ферментного компонента антиоксидантной системы  $\alpha$ -токоферола проводили с помощью фотометрирования хромогенного комплексного соединения  $Fe^{2+}$ , образующегося при взаимодействии  $\alpha$ -токоферола с  $FeCl_3$  и ортофенотролина [65]. Содержание  $\alpha$ -токоферола в крови выражали в мкмоль / л. Антиоксидантную активность, обусловленную наличием

ферментативных систем обезвреживания перекисей и свободных радикалов, определяли по уровню активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Активность СОД исследовали с помощью метода Fridovich [66] и выражали в крови в условных единицах МЕ / мг белка. Активность каталазы сыворотки крови определяли спектрофотометрическим методом по окрашиванию комплекса, образуемого в реакции перекиси водорода с молибденом аммония. За единицу активности каталазы в крови принимали мкат / л.

Анализы проводили с помощью наборов жидких реагентов, готовых к употреблению. Содержание веществ и активность ферментов измеряли с помощью биохимического анализатора «Kone Progress Plus» (Финляндия).

Белковые и липопротеидные фракции определяли с помощью оборудования и реактивов фирмы «Helena» (Франция) путем разгонки на ацетатцеллюлозной пленке в электрофоретической камере с последующей окраской красителем, избирательно окрашивающим белки или липопротеиды, осветлением ацетатцеллюлозной пленки и учетом на денситометре «Process 24 VISU».

Уровень общего белка в крови определяли по Lowry O. [147].

## **2.5. Методы иммунологических исследований**

В периферической крови у пациентов и крыс подсчитывали общее количество лейкоцитов и определяли лейкоцитарную формулу (эозинофилы, базофилы, моноциты, нейтрофилы палочкоядерные, нейтрофилы сегментоядерные, лимфоциты). Исследования периферической крови проводили унифицированным методом [147].

Для оценки фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов использовали метод, основанный на поглощении этими клетками микробов (*Staphilococcus aureus*, штамм 209) [46, 66, 104, 147].. При выполнении этого

метода рассчитывали следующие показатели: фагоцитарный индекс (ФИ) – процент фагоцитирующих клеток; фагоцитарное число (ФЧ) – среднее количество бактериальных клеток, поглощенных одним фагоцитом. В гуморальном звене иммунной системы определяли концентрацию иммуноглобулинов основных классов (Ig A, Ig M, Ig G) методом радиальной иммунодиффузии по Mancini [46, 66, 104, 147]..

## **2.6. Методы иммуноферментных исследований**

Определение содержания гормонов и иммунологических показателей проводили иммуноферментным методом с использованием стандартных коммерческих наборов реактивов для определения исследуемых веществ в образцах плазмы крови крысы ВП, АКТГ, ТТГ, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, ФСГ, Тс, ИН и КС – DSL (США); IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 – Biosource (Бельгия) и Bender Medsystems (Австрия); СРБ, АТ-КЛ, IgA, IgM и IgG - DRG International, Inc. (США). Интенсивность окраски продукта ферментативной реакции количественно оценивали на ридере PR2100 SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR (Франция). Математическую обработку результатов измерений оптической плотности проводили методами logit-log- и spline-преобразования с построением калибровочной кривой, для чего использовали лицензионный пакет компьютерных программ «УРАН». Концентрацию исследуемых веществ выражали в общепринятых единицах: АКТГ, ВП и ИН - в пмоль / л КС - в нмоль / л; IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 – в пг / мл СРБ - в мг / л.

## **2.7. Методы микробиологических исследований**

Для микробиологического исследования после хирургической обработки раны (первичной или вторичной), в качестве материала для определения

уровня бактериальной обсемененности иссекали кусочки ткани из дна и стенок раны. Иссеченные участки массой 1 г помещали в ступку и растирали с физиологическим раствором из расчета 1 : 10. Для определения количества каждого вида бактерий, находящихся в исследуемом содержимом, использовали метод «секторных посевов». Он основан на определении числа микробных клеток в 1 мл материала (КОЕ / мл). Петлей диаметром 2 мм проводили посев в определенные сектора чашки Петри на каждой среде. В секторе А посевной материал бактериологической петлей производили посев на питательную среду (30-40 штрихов). После этого петлю прожигали и производили 4 штриховых посева из сектора А в I, аналогичным образом из I во II и из II в III, прожигая петлю после пересева из каждого сектора. Чашки инкубировали при 37 °С 18-24 ч, после чего подсчитывали число колоний, выросших в разных секторах. На каждого больного расходовали три чашки Петри со средами: среда 5 % кровяной агар, среда Эндо, среда желточно-солевой агар. Кровь для исследования гемокультуры отбирали в специальные флаконы для гемокультивирования с рекомендуемым соотношением кровь / питательная среда (1 : 5) с оптимальным объемом крови. Объем крови для отбора в один комплект флаконов для посева составлял 20 мл. Поскольку в каждый комплект входит аэробный и анаэробный флакон, в каждый флакон вносилось до 10 мл крови. Такой объем рекомендуется с целью оптимизации выделения возбудителей при многочисленных случаях бактериемии / фунгемии с менее чем 1 КОЕ на миллилитр крови. Для пациентов с септическим шоком каждый час задержки адекватной антибиотикотерапии приводит к увеличению смертности на 7,6 %, поэтому инкубирование нами было проведено в течение трёх дней. Идентификацию микроорганизмов производили следующими методами: фенотипическим (с использованием автоматического бактериологического анализатора Vitek 2

(BioMerieux, Франция), биохимических тестов, окраски по Граму, теста на каталазу, оксидазу, латекс-агглютинации) в микробиологической лаборатории.

Посев крови у экспериментальных животных на питательные среды, выделение из нее микроорганизмов и их идентификацию проводили согласно требованиям, предъявляемым к бактериологическим исследованиям, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений (Приказ № 535 Министерства здравоохранения СССР) [46, 66, 104, 147].. Кровь на исследование брали стерильными одноразовыми шприцами из сердца крыс под наркозом (эфир). Посев крови производили на тиогликолевую среду (для выявления микробов) и среду Сабуро (для выявления грибов) над пламенем спиртовки. В 5 мл каждой среды вносили по 1,0 мл крови. Затем осуществляли термостатирование проб при температуре 37 °С. Высев на кровяной агар и на среду Сабуро выполняли на 3, 5 и 7 сутки после первичного посева. При наличии роста на этих средах колонии бактерий перевивали на скошенный мясо-пептонный агар в пробирках или аналогично приготовленную среду Сабуро. Через сутки проводили окрашивание мазков микроорганизмов по Граму и ставили биохимические тесты для идентификации возбудителей.

## **2.8. Методика моделирования ожогов по Кривобоку**

Для моделирования дозированного ожога открытым пламенем на кафедре патофизиологии разработан, запатентован и использован способ [168], который имеет преимущества по сравнению с существующими в литературе. Способ осуществляется следующим образом. Под легким эфирным наркозом депилируют шерсть на участке, где планируется моделировать ожог. Далее животное помещают в специальный домик с вырезанным отверстием, которое совпадает с депилированным участком

кожи. Специальная автоматическая диафрагма и реле времени позволяют установить необходимое время и площадь ожога, а также моделировать "мгновенный" ожог, который длится миллисекунды.

В качестве термического агента используют открытое пламя горения горючего газа (пропан) в смеси с кислородом ( $t^\circ$  до 2000 °С). Время экспозиции устанавливают в зависимости от необходимой степени повреждения. Для моделирования равномерных ожогов, для равномерного распределения языка пламени используется мелкоячеистая сетка, устанавливаемая перед пламенем. Способ позволяет точно дозировать тяжесть и площадь полученных ожогов и приближает эксперимент к реальным условиям бытовых и производственных пожаров.

Нами были нанесены ожоги 15 % площади тела. Расстояние от источника пламени до кожи было 15 мм. Время экспозиции составило 5 секунд. При этих параметрах мы получали поверхностные и глубокие дермальные ожоги (по классификации XX съезда хирургов Украины, 2002 г.). Именно такие ожоги характерные для бытовых и производственных пожаров. То есть нами получена стандартизированная модель дозированных ожогов открытым пламенем.

Для определения площади поверхности тела у крыс мы применяли формулу Lee, которая является модификацией формулы Рубнера:

$S = 12,54 \cdot W^{0,6}$ ; где  $S$  – площадь поверхности тела в квадратных сантиметрах,  $W$  – вес тела в граммах.

## **2.9. Методика забора крови**

Для забора крови животных путем мгновенной декапитации выводили из эксперимента. Кровь путем свободного излияния собирали в промаркированную охлажденную на ледяной бане стеклянную

градуированную центрифужную пробирку объемом 15 мл. Согласно использованной методике пробирка содержала 0,25 мл раствора консерванта: для иммунологических методик – Na-ЭДТА (трилон Б), для биохимических методик – гепарин. Для остановки ферментативных реакций пробирку помещали в ледяную баню (+ 4 °С).

В дальнейшем пробирки центрифугировали в течение 30 минут с ускорением 1500 g в рефрижераторных центрифуге K23 (Германия) при температуре + 4 °С. Полученную плазму или сыворотку отбирали в промаркированные пластиковые тубы типа "Eppendorf" для дальнейшего хранения при - 70 °С.

## **2.10. Методы математического анализа полученных результатов**

Весь математический анализ проводился с помощью программ Microsoft Office Excel (v. 14.0.7237.5000 32-разрядная, номер продукта: 02260-018-0000106-48881, Microsoft Corporation, 2010) и MedStat v. 5.2 (Copyright © 2003-2019) [50, 135].

Были использованы следующие методы и критерии [136]:

1. Расчёт размера выборки для сравнения двух частот.
2. Расчёт размера выборки для сравнения двух средних.
3. Проверка на нормальность: критерий W Шапиро-Уилка, критерий Д'Агостино-Пирсона.
4. Для параметрических данных: описательная статистика (среднее, среднеквадратичное отклонение, ошибка среднего)
5. Для параметрических данных: сравнение средних двух связанных и несвязанных выборок, критерий Стьюдента.
6. Для параметрических данных: сравнение дисперсий двух несвязанных выборок, критерий Фишера.

7. Для параметрических данных: метод множественных сравнений Шеффе.
8. Для параметрических данных: сравнение с группой контроля, критерий Даннета.
9. Для параметрических данных: линейная корреляция (коэффициент Пирсона).
10. Для параметрических данных: линейная регрессия (однофакторная модель).
11. Для непараметрических данных: описательная статистика (медиана, ошибка медианы, 1-й квартиль, 3-й квартиль, минимум, максимум, ДИ 95 %, левый и правый).
12. Для непараметрических данных: сравнение центральных тенденций для двух несвязанных выборок, W-критерий Вилкоксона.
13. Для непараметрических данных: сравнение центров для двух связанных выборок T-критерий Вилкоксона.
14. Для непараметрических данных: сравнение формы распределения для двух выборок, критерий  $\chi$ -квадрат.
15. Для непараметрических данных: множественные сравнения и сравнение с группой контроля, критерий  $\chi$ -квадрат, ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса.
16. Для непараметрических данных: сравнение доли для двух групп, угловое преобразования Фишера (с учётом поправки Йейтса).
17. Для непараметрических количественных данных: ранговая корреляция, коэффициент Кендалла.
18. Для непараметрических качественных и ранговых данных: показатель ранговой корреляции Спирмена.

Математическая прогностическая модель развития осложнений у пострадавших была построена с использованием информационной меры

Кульбака и последовательного анализа Вальда. Диагностические коэффициенты вычислялись по формулам:

$$+DK = 10 \cdot \log\left(\frac{P_1}{P_2}\right), \quad (1) \quad \text{и} \quad -DK = 10 \cdot \log\left(\frac{P_3}{P_4}\right), \quad (2); \quad \text{где: } DK -$$

диагностический коэффициент (выражается в положительной и отрицательной шкале значений). Положительные значения ДК указывают на преобладание в группе больных первого прогнозируемого события – в частности, наличия осложнений или ожогового сепсиса; отрицательные, наоборот – исключают это событие.  $P_1$  – частота (%) случаев осложнений или ожогового сепсиса у больных при наличии у них  $i$ -го фактора (или критерия признака);  $P_2$  – частота (%) отсутствия осложнений или ожогового сепсиса у больных при наличии у этих больных такого же  $i$ -го фактора (или критерия признака);  $P_3$  – частота (%) случаев наличия осложнений или ожогового сепсиса больных при отсутствии у больных  $i$ -го фактора (или критерия признака);  $P_4$  – частота (%) случаев отсутствия осложнений или ожогового сепсиса у больных при отсутствии у них  $i$ -го фактора (или критерия признака). Если сумма значений  $+DK$  будет  $> 20$ , то со статистической значимостью  $p < 0,05$  можем говорить, что у пациента разовьются осложнения или ожоговый сепсис. Если, наоборот, сумма  $-DK$  будет  $< -20$ , то со статистической значимостью  $p < 0,05$  можем исключить развитие осложнений или ожогового сепсиса.

Способ прогнозирования исхода ожоговой болезни у экспериментальных животных получен методом полиномиальной аппроксимации и интерполяции по формуле (3):

$$(3) \%_{\text{(смерт.)}} = \overline{\{X(i) \div \text{control}(i) \times k_{\text{смерт.}}(i)\}} * 100, \quad \text{где } X(i) - \text{исследуемый показатель, } \text{control}(i) - \text{контрольное значение исследуемого показателя, } k_{\text{смерт.}}(i) - \text{дезадаптивный коэффициент смертельного исхода травмы для исследуемого показателя.}$$

Способ конвертации показателей, полученных в эксперименте, на организм человека получен методом полиномиальной аппроксимации и экстраполяции по формуле (4):  $(4) X_{\text{челов.}} = [X(i) / \text{control}(i)] \times k_{\text{поправ}}(i)$ , где  $X(i)$  – исследуемый показатель у животного,  $\text{control}(i)$  – контрольное значение исследуемого показателя у животного,  $k_{\text{поправ}}(i)$  – поправочный коэффициент для исследуемого показателя.

После математического анализа данных были поставлены мысленные эксперименты, проведён анализ и синтез полученных данных, их классификация, индуктивные (на основании частных фактов к формулировке общих закономерностей) и дедуктивные (на основании общих закономерностей выведение частных предположений) логические операции.

### ГЛАВА III

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕСМЕРТЕЛЬНОЙ И СМЕРТЕЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ

Травматизм продолжает стабильно удерживать третье место по причине смертности и инвалидизации, уступая лишь болезням сердечно-сосудистой системы и новообразованиям. У лиц же молодого, трудоспособного возраста смертность от травм выходит на первое место. К сожалению, в Донецкой Народной Республике к дорожно-транспортному и производственному травматизму с 2014 года присоединилась и военная травма. За последние семь лет накопилось достаточно материала, чтобы сделать первые обобщённые выводы по показателям заболеваемости и смертности от ожоговых травм в Донецкой Народной Республике. Эти данные будут полезны как для профилактической, так и для клинической медицины.

На первом этапе, на основании анализа актов судебно-медицинского исследования Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы МЗ ДНР за 2014-2019 гг. были получены следующие результаты. Погибших мужчин было 80 %  $\pm$  4,96 %; женщин – 20%  $\pm$  4,96 % (рисунок 3.1). Таким образом, выборка по полу была не однородная (выявлено отличие доли на уровне значимости  $p < 0,001$ ), в связи с этим дальнейший математический анализ проводился отдельно для группы мужчин и отдельно для группы женщин. Такое явное неравномерное распределение погибших мужчин и женщин нам говорит, что относительный риск получить смертельную ожоговую травму мужчине выше, по сравнению с женщиной и равняется 2,46 [ДИ:  $1,43 \leq OR \leq 4,25$  на уровне значимости  $p = 0,05$ ].

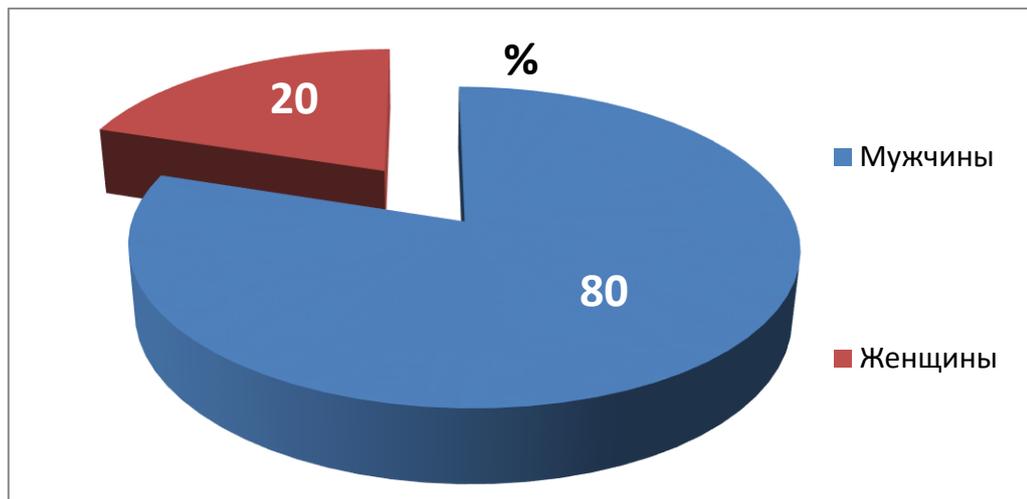


Рисунок 3.1 – Распределение погибших по полу

Возраст погибших укладывался в закон нормального распределения и составил от 1 года до 92 лет. В среднем  $48,9 \pm 2,43$  года. Погибших детей до 18 лет было  $3,1 \% \pm 2,15 \%$ . Мы их также исключили из выборки. Средний возраст погибших мужчин составил  $49,9 \pm 2,43$  года; средний возраст погибших женщин составил  $52,3 \pm 6,16$  года; различие погибших мужчин и женщин по среднему возрасту не является статистически значимым,  $p = 0,683$ .

Площадь полученных смертельных ожогов отличалась от закона нормального распределения и составила по медиане  $60 \% \pm 4,76 \%$  [95 % ДИ: 50;70]. Медиана площади смертельных ожогов у мужчин составила  $65 \% \pm 5,28 \%$  [95 % ДИ: 50;80]. Медиана площади смертельных ожогов у женщин составила  $50 \% \pm 11,7 \%$  [95 % ДИ: 12;62]. Различие по площади полученных смертельных ожогов между мужчинами и женщинами не является статистически значимым,  $p = 0,18$ .

Медиана степени полученных смертельных ожогов составила 3 [95 % ДИ: 2;4]. Медиана степени полученных смертельных ожогов для мужчин составила 3 [95 % ДИ: 2;4]. Медиана степени полученных смертельных ожогов для женщин составила 3,5 [95 % ДИ: 3;4]. Различие по степени

полученных смертельных ожогов не является статистически значимым,  $p = 0,922$ .

По этиологии смертельные ожоги распределились следующим образом (рисунок 3.2): ожоги открытым пламенем –  $69,2 \% \pm 5,73 \%$ , риск их получения 1,36 [ДИ:  $1,02 \leq OR \leq 1,82$  на уровне значимости  $p = 0,05$ ]; ожоги, полученные в результате взрыва –  $20 \% \pm 4,96 \%$ ; ожоги плазмой электродуги –  $6,15 \% \pm 2,98 \%$ ; ожоги кипятком –  $3,08 \% \pm 2,14 \%$  и контактные ожоги –  $1,54 \% \pm 1,53 \%$ . Выявлены отличия доли смертельных ожогов открытым пламенем от доли остальных видов смертельных ожогов на уровне значимости  $p < 0,001$  и доли смертельных ожогов, полученных в результате взрыва, от доли остальных видов смертельных ожогов на уровне значимости  $p = 0,034$ ; что позволило нам снова же рассматривать эти выборки отдельно.

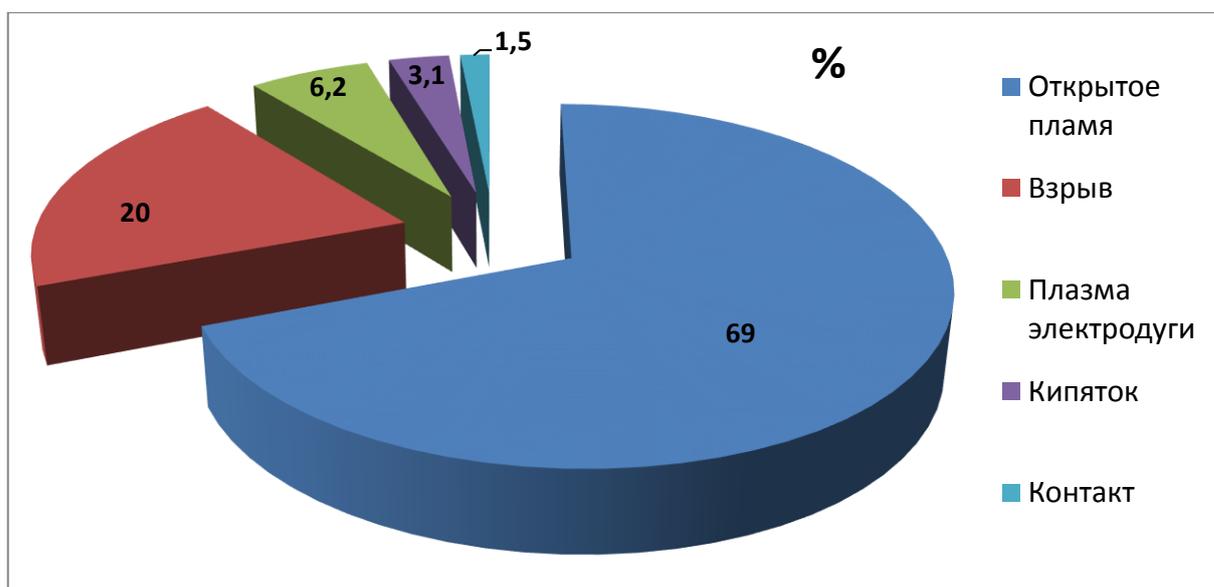


Рисунок 3.2 – Распределение погибших по этиологии ожога

Доля полученных смертельных ожогов открытым пламенем у мужчин составила  $66,7 \% \pm 6,6 \%$ ; у женщин –  $83,3 \% \pm 10,8 \%$ . Статистически значимого отличия доли полученных смертельных ожогов открытым пламенем между мужчинами и женщинами не выявлено,  $p = 0,415$ . Доля

смертельных ожогов, полученных в результате взрыва, у мужчин составила  $21,6 \% \pm 5,76 \%$ ; у женщин –  $16,7 \% \pm 10,8 \%$ . Статистически значимого отличия доли смертельных ожогов, полученных в результате взрыва, между мужчинами и женщинами не выявлено,  $p = 0,984$ . Однако среди погибших женщин, в отличие от мужчин, не встречались контактные ожоги, ожоги плазмой электродуги и ожоги кипятком.

На втором этапе, при токсикологическом исследовании нами получены следующие результаты. Доля полученных смертельных термоингаляционных поражений составила  $61,5 \% \pm 6,04 \%$ . Доля полученных смертельных термоингаляционных поражений у мужчин составила  $62,7 \% \pm 8,69 \%$ . Доля полученных смертельных термоингаляционных поражений у женщин составила  $53,8 \% \pm 13,8 \%$ . Различие по доли полученных смертельных термоингаляционных поражений между мужчинами и женщинами не является статистически значимым,  $p = 0,176$ .

Доля полученных смертельных отравлений угарным газом составила  $35,4 \% \pm 5,93 \%$ . Доля полученных смертельных отравлений угарным газом у мужчин составила  $35,3 \% \pm 6,69 \%$ . Доля полученных смертельных отравлений угарным газом у женщин составила  $30,8 \% \pm 13,8 \%$ . Различие по доли полученных смертельных отравлений угарным газом между мужчинами и женщинами не является статистически значимым,  $p = 0,984$ .

Доля сопутствующего алкогольного опьянения у погибших составила  $23,1 \% \pm 5,23 \%$ . Доля сопутствующего алкогольного опьянения у погибших мужчин составила  $21,6 \% \pm 5,76 \%$ . Доля сопутствующего алкогольного опьянения у погибших женщин составила  $30,8 \% \pm 13,8 \%$ . Различие по доли сопутствующего алкогольного опьянения между погибшими мужчинами и женщинами не является статистически значимым,  $p = 0,743$ .

На следующем этапе нами был проведен корреляционный анализ некоторых исходных параметров смертельной ожоговой травмы. В связи с

тем, что в выборке присутствовали качественные и ранговые параметры для проведения корреляционного анализа нами был выбран показатель ранговой корреляции Спирмена, наиболее подходящий для таких случаев и величин.

В таблице 1 представлены коэффициенты корреляции для смертельных ожогов у мужчин.

Таблица 3.1 – Коэффициенты корреляции для смертельных ожогов у мужчин

Переменные	Возраст	Площадь	Степень	Этиология	Т. И. П.	СО	Алкоголь
<b>Возраст</b>	—	- 0,362	-	0,348			
<b>Площадь</b>	- 0,362	—	+ 0,553	0,285	+ 0,326		
<b>Степень</b>		+ 0,553	—				
<b>Этиология</b>	0,348	0,285		—		0,452	0,317
<b>Т. И. П.</b>		+ 0,326			—	+ 0,569	+ 0,302
<b>СО</b>				0,452	+ 0,569	—	
<b>Алкоголь</b>				0,317	+ 0,302		—

*Примечание: Т. И. П. – термоингаляционное поражение; СО – отравление угарным газом; для всех коэффициентов  $p < 0,05$ .*

Как мы видим из таблицы 3.1, существуют слабые отрицательные корреляционные связи ( $R = - 0,362$ ) между площадью полученных смертельных ожогов и возрастом пострадавших мужчин, видимо, для получения смертельного ожога в пожилом возрасте достаточно получения меньшей по площади ожоговой поверхности. В то же время существует корреляционная связь ( $R = 0,348$ ) между возрастом и этиологией смертельного ожога. Так, в молодом возрасте чаще встречаются ожоги, полученные в результате взрыва и ожоги плазмой электродуги, в пожилом же возрасте – ожоги открытым пламенем. Логично наличие средней по силе корреляционной связи ( $R = + 0,553$ ) между площадью полученной смертельной ожоговой травмы и степенью полученного ожога. Также, на основании выявленных корреляционных связей, можно предполагать, что при ожогах, полученных в результате взрыва, можно получить ожог большей

площади ( $R = 0,285$ ). А при ожогах большей площади, вне зависимости от этиологии есть вероятность получить термоингаляционное поражение ( $R = + 0,326$ ). В то же время при ожогах открытым пламенем (пожары) существует большая вероятность ( $R = - 0,452$ ) получить отравление угарным газом, а также при пожарах чаще ( $R = 0,317$ ) мужчины находились в состоянии алкогольного опьянения (в том числе курение в постели). Алкоголь также сопровождал и термоингаляционное поражение ( $R = + 0,302$ ). Обнаружена логичная корреляционная связь средней силы между наличием термоингаляционного поражения и отравлением угарным газом ( $R = + 0,569$ ).

В таблице 2 представлены коэффициенты корреляции для смертельных ожогов открытым пламенем у мужчин.

Таблица 3.2 – Коэффициенты корреляции для смертельных ожогов открытым пламенем у мужчин

<b>Переменные</b>	<b>Возраст</b>	<b>Площадь</b>	<b>Степень</b>	<b>Т. И. П.</b>	<b>СО</b>
<b>Возраст</b>	—	- 0,356			
<b>Площадь</b>	- 0,356	—	+ 0,657	+ 0,471	+ 0,361
<b>Степень</b>		+ 0,657	—		
<b>Т. И. П.</b>		+ 0,471		—	+ 0,632
<b>СО</b>		+ 0,361		+ 0,632	—

*Примечание: как и в таблице 1.*

Как мы видим из таблицы 3.2, при отдельном анализе смертельных ожогов открытым пламенем у мужчин появляются новые корреляционные связи между площадью полученных смертельных ожогов и термоингаляционным поражением ( $R = + 0,471$ ); между площадью полученных смертельных ожогов и наличием отравления угарным газом ( $R = + 0,361$ ). Сила связи при отдельном анализе смертельных ожогов открытым пламенем у мужчин выше, чем при общем.

У женщин, в отличие от мужчин, прослеживались всего две корреляционные связи: между возрастом погибших и этиологией ( $R = 0,591$ ), то есть в молодом возрасте чаще получали смертельные ожоги в результате взрыва. И между этиологией и площадью смертельного ожога ( $R = 0,596$ ), то есть смертельные ожоги, полученные в результате взрыва, по площади были больше.

Других статистически значимых различий, ни по наличию термоингаляционного поражения, ни по отравлению угарным газом, ни по наличию алкогольного опьянения между погибшими мужчинами и женщинами выявлено не было.

Хочется отметить, что среди сопутствующих клинических диагнозов встречалось *отравление* природным или бытовым газом, что с патогенетической точки зрения считается весьма некорректным, так как пропан-бутан в реакцию с гемоглобиновым (эритроциты) и негемоглобиновым (цитохромы дыхательной цепи митохондрий) железом, в отличие от угарного газа (СО), не вступает. Поэтому так называемое *отравление* патогенетически является острой нормобарической гипоксической гипоксией (асфиксией).

Необходимо признать, что проблема отравлений бытовым газом и его компонентами изучена недостаточно, а работы судебно-медицинских экспертов представляют собой отдельные случаи из практики (Е. Ю. Калинина, 2016; Kimura-Kataoka K, 2015). В то же время установлено, что отравления бытовым газом и его компонентами в структуре всех отравлений занимает от 4 % до 9 % (Мансурова Р. Г., 2011; Wehner F., 2002).

В судебно-медицинской практике при воздействии бытового газа и его компонентов по результатам судебно-токсикологического исследования при составлении судебно-медицинского диагноза и кодировании причины смерти рекомендовано воздерживаться от терминов *отравление* или *токсическое*

*воздействие, а использовать термин асфиксия вследствие недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе. Экспертом-токсикологом может быть дано заключение только о наличии в биоматериале веществ, имеющих сходство с алканами (пропаном, бутаном, изобутаном).*

Анализируя данные, полученные из историй болезней ожогового отделения ИНВХ им. В. К. Гусака, мы получили следующие результаты.

По возрасту пострадавшие распределились следующим образом. Возраст пострадавших составил от трёх месяцев до 81 года. Медиана возраста детей до 18 лет составила 1 год  $\pm 0,45$  [95 % ДИ: 0,9;2]. Медиана возраста взрослых составила 37  $\pm 2,39$  лет [95 % ДИ: 32;48]. При этом детей было 65,3 %  $\pm 3,17$  %, а взрослых 34,7 %  $\pm 3,17$  %. Что радикальным образом отличается от показателей погибших. Таким образом, риск получить смертельный ожог после 18 лет составил 2,8 [ДИ: 2,32  $\leq$  ОР  $\leq$  3,36 на уровне значимости  $p = 0,05$ ]. Возраст пострадавших был меньше возраста погибших на 12 лет, на уровне значимости  $p = 0,003$ .

По гендерному признаку пострадавшие распределились следующим образом: пострадавших мужчин было 78,6 %  $\pm 2,2$  %; женщин – 21,4%  $\pm 2,2$  %. Таким образом, выборка по полу была не однородная (выявлено отличие доли на уровне значимости  $p < 0,001$ ) и соответствовала результатам, полученным при анализе актов судебно-медицинского вскрытия ( $p > 0,05$ ).

При оценке тяжести термической травмы мы использовали классификацию профессора Фисталя Э. Я. По тяжести термического поражения в зависимости от площади и глубины ожогов пострадавшие разделились на четыре группы (рисунок 3.1). 1) Легкообожжённые; 21,4 %  $\pm 3,47$  %: ожоги I-II степени площадью до 10 % поверхности тела. 2) Обожженные средней степени тяжести; 32,9 %  $\pm 3,97$  %: ожоги I-II степени площадью от 10 % до 20 % поверхности тела; ожоги III-IV степени площадью менее 1 % поверхности тела, не локализующиеся в функционально значимых

областях. 3) Тяжелообожжённые;  $32,9 \% \pm 3,97 \%$ : ожоги I-II степени площадью от 20 % до 40 % поверхности тела; ожоги III-IV степени площадью до 10 % поверхности тела; термоингаляционное поражение, независимо от тяжести поражения кожного покрова. 4) Крайне тяжёлые;  $12,9 \% \pm 2,83 \%$ : ожоги I-III степени площадью более 40 % поверхности тела; ожоги III-IV степени площадью более 10 % поверхности тела. При этом выявлено статистически значимое отличие доли легкообожжённых от обожжённых средней степени тяжести и тяжелообожжённых на уровне значимости  $p = 0,044$ . Статистически значимое отличие доли обожжённых средней степени тяжести и тяжелообожжённых от крайне тяжёлых на уровне значимости  $p < 0,001$ .

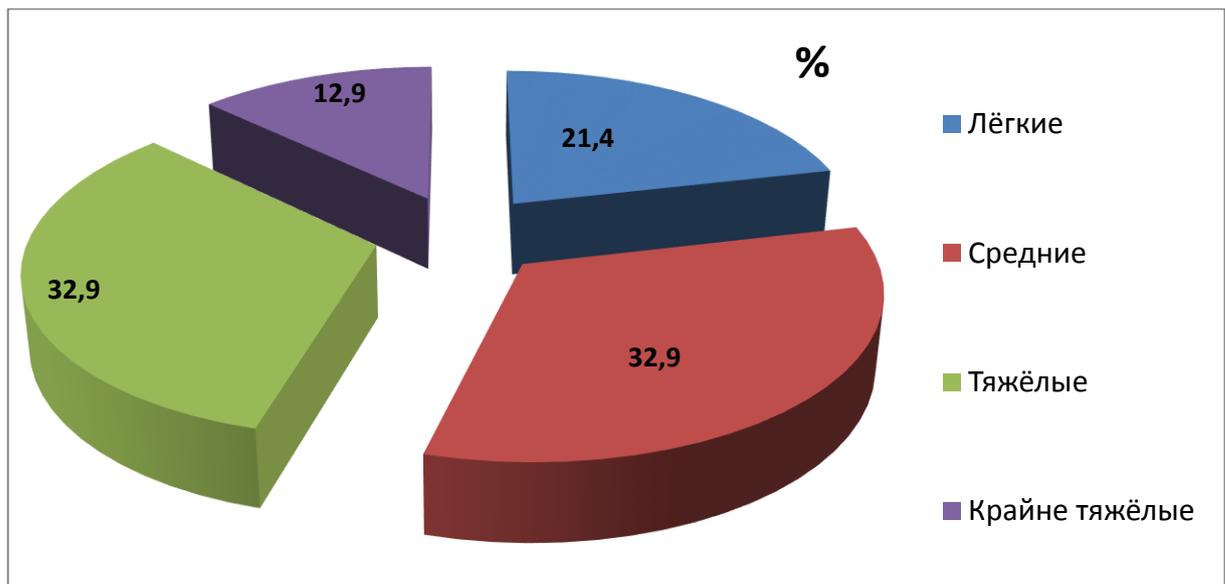


Рисунок 3.3 – Распределение пострадавших по тяжести ожогов

По этиологии несмертельные ожоги распределились следующим образом (рисунок 3.4): ожоги открытым пламенем –  $34,3 \% \pm 4,01 \%$ ; ожоги, полученные в результате взрыва –  $11,4 \% \pm 2,69 \%$ ; ожоги плазмой электродуги –  $7,1 \% \pm 2,17 \%$ ; ожоги кипятком –  $30,7 \% \pm 3,9 \%$ , контактные ожоги –  $11,4 \% \pm 2,69 \%$  и химические ожоги –  $5,0 \% \pm 1,84 \%$ . Выявлены

отличия доли ожогов открытым пламенем и доли ожогов кипятком от доли ожогов, полученных в результате взрыва на уровне значимости  $p < 0,001$ .

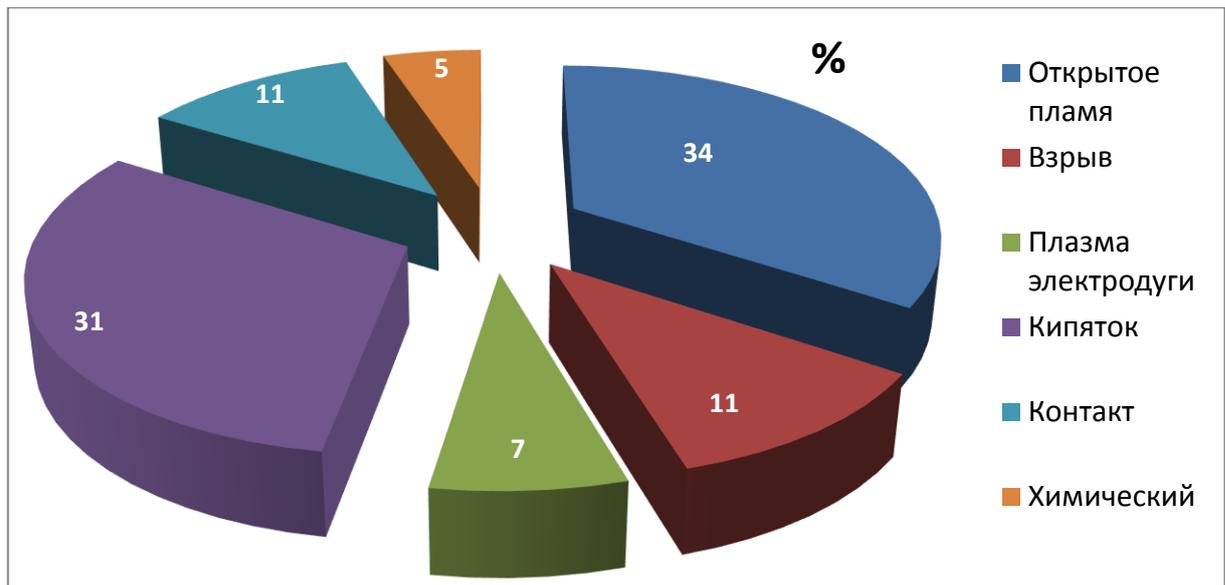


Рисунок 3.4 – Распределение пострадавших по этиологии ожога

Ещё интереснее, что выявлено отличие доли смертельных ожогов открытым пламенем от доли несмертельных ожогов открытым пламенем на 34,9 % на уровне значимости  $p < 0,001$ . Видимо за счёт «перетягивания» на себя доли несмертельных ожогов кипятком на 27,6 % на уровне значимости  $p < 0,001$ .

Статистически значимого различия доли смертельных и несмертельных ожогов, полученных в результате взрыва не выявлено,  $p = 0,169$ . Выявлено отличие доли смертельных и несмертельных контактных ожогов на 9,86 % на уровне значимости  $p = 0,014$ . Статистически значимого различия доли смертельных и несмертельных ожогов плазмой электродуги не выявлено,  $p = 0,968$ . Также обращает на себя внимание, что при химических ожогах летальности не наблюдалось.

Доля полученных несмертельных термоингаляционных поражений и отравлений угарным газом составила  $6,85 \% \pm 1,48 \%$ , что было статистически различимо,  $p < 0,001$  меньше доли смертельных термоингаляционных

поражений и отравлений угарным газом на 41,6 %. Таким образом, термоингаляционное поражение и отравление угарным газом является мощным предиктором смертельного исхода ожоговой болезни, с отношением рисков равным 8,98 [ДИ:  $5,65 \leq OR \leq 14,3$  на уровне значимости  $p = 0,05$ ].

Доля сопутствующего алкогольного опьянения у пострадавших составила  $15,1 \% \pm 2,9 \%$ , что на 7,2 % меньше, чем у погибших, но не является статистически различимым,  $p = 0,087$ . Таким образом, по нашим данным, сопутствующее алкогольное опьянение не является статистически значимым фактором риска получить смертельную ожоговую травму, но является безусловным фактором риска общей травматизации.

На третьем этапе исследования, анализируя показатели заболеваемости и смертности от ожоговых травм Республиканского Центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий ДНР за 2014-2019 гг. получены следующие результаты. Удельный вес смертности от травм Донецкой в Народной Республике составляет в среднем 6,3 %. Уровень ожогового травматизма (МКБ Т 20-Т 32) составляет в среднем  $1277 \pm 30,5$  случаев в год. Это составляет в среднем  $5,52 \pm 0,123$  случая на 10 тысяч населения в год и по удельному весу среди всех остальных видов травм составляет всего  $2,5 \% \pm 1 \%$ . Летальность от ожоговых травм составляет  $1,7 \% \pm 0,41 \%$ .

По данным Федеральной службы государственной статистики в Российской Федерации цифры существенно выше, чем в Донецкой Народной Республике, что связано с географическими, производственными и демографическими особенностями наших государств. Удельный вес смертности от травм составляет в среднем 12 % (в два раза выше, чем в Донецкой Народной Республике). Ежегодно регистрируется  $315,8 \pm 8,5$  тысяч ожогов или  $22,1 \pm 6,5$  ожогов на 10 тысяч населения (в четыре раза выше, чем в Донецкой Народной Республике). Для сравнения в Украине эта цифра

составляет около  $15 \pm 3,5$  ожогов на 10 тысяч населения (в три раза выше, чем в Донецкой Народной Республике). По удельному весу ожоги среди всех остальных видов травм составляют скромные  $3,3 \% \pm 1 \%$ . В то же время они играют в два раза более весомую роль среди всех причин смерти от травм, составляя уже  $8,3 \% \pm 1 \%$ . Иными словами, каждый двенадцатый погибший от травм умирает от ожогов. В абсолютных цифрах это означает, что ежегодно в лечебных учреждениях Российской Федерации погибает более пяти тысяч обожжённых.

**Резюме.** Таким образом, на основании комплексного математического анализа особенностей ожогового травматизма в ДНР, можно выделить несколько факторов риска получить смертельную ожоговую травму.

- 1) Мужской пол констатировался в 80 % случаев, риск получить смертельный ожог у мужчин равен 2,46 по сравнению с женщинами,  $p = 0,05$ .
- 2) Наличие площади ожога более 60 %, и степени ожога 3-4 вне зависимости от пола.
- 3) Медиана возраста погибших 49 лет, выживших пострадавших 37 лет (на 12 лет моложе,  $p = 0,003$ ) вне зависимости от пола.
- 4) Риск получить смертельный ожог после 18 лет составил 2,8,  $p = 0,05$ .
- 5) Смертельный ожог открытым пламенем статистически значимо встречался чаще (в 69,2 % случаев и больше на 34,9 % доли несмертельных ожогов открытым пламенем,  $p < 0,001$ ) и риск его получения равен 1,36 и является выше, чем для других видов смертельных ожогов,  $p = 0,05$ .
- 6) Термоингаляционное поражение и отравление угарным газом является мощным предиктором смертельного исхода ожоговой болезни, с отношением рисков равным 8,98,  $p = 0,05$ .
- 7) Каждый четвёртый погибший находился в состоянии алкогольного опьянения, однако, по нашим данным, сопутствующее алкогольное опьянение не является статистически значимым фактором риска получить смертельную ожоговую травму.
- 8) Статистически значимых токсикологических различий

(отравление угарным газом и алкогольное опьянение) между группами РОС и ПОС выявлено не было. В то же время, данные сопутствующие состояния, возможно, являются весомым отягощающим фактором в развитии ожогового сепсиса.

Если на вскрытие доставлен пожилой ( $\geq 50$  лет) погибший с обширными ( $\geq 60\%$ ) ожогами открытым пламенем высокой (3-4) степени, то есть вероятность также и наличия у его алкогольного опьянения ( $R = + 0,317$ ), отравления угарным газом ( $R = + 0,452$ ), термоингаляционного поражения ( $R = + 0,326$ ). Если на вскрытие доставлен молодой погибший ( $\leq 50$  лет), то ожоги, скорее всего, получены в результате взрыва ( $R = 0,348$ ).

Уровень ожогового травматизма в Донецкой Народной Республике, по сравнению с данными Российской Федерации и Украины, относительно не высок, что, по-видимому, связано с географическими, производственными и демографическими особенностями наших государств. Однако, наличие смертности и летальности от ожоговых травм делает перспективным дальнейшее изучение патогенеза, саногенеза и танатогенеза ожоговой болезни.

Материалы этой главы нашли своё отражение в следующих публикациях:

1. Антропова О. С. Эпидемиология смертельной ожоговой травмы в Донецкой Народной Республике / О. С. Антропова, Д. В. Соболев, Ю. И. Стрельченко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Том 24, № 4. – С. 418-423 (Автором проведен анализ актов судебно-медицинского исследования, подготовлена в печать статья)
2. Антропова О. С. Особенности смертельной ожоговой травмы в Донецкой Народной Республике / О. С. Антропова, Д. В. Соболев, Ю. И. Стрельченко // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2020. – № 2. – С. 52-56

*(Автором проведен анализ актов судебно-медицинского исследования, подготовлена в печать статья)*

3. Антропова О. С. Особенности смертельной ожоговой травмы в Донецкой Народной Республике / О. С. Антропова // Университетская клиника. – 2020, приложение. – С. 18-19
4. Антропова О. С. Токсикологические особенности смертельной ожоговой травмы в донецкой народной республике / О. С. Антропова // Университетская клиника. – 2021, приложение. – С. 23

## ГЛАВА IV

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ НЕСМЕРТЕЛЬНОЙ И СМЕРТЕЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ И ОЖОГОВОГО СЕПСИСА

### 4.1. Сравнительная патология несмертельной и смертельной ожоговой болезни в донецком регионе

На данном этапе нами были проанализированы 82 истории болезни выживших пострадавших с крайне тяжёлой ожоговой травмой (ожоги I-III степени площадью более 40 % поверхности тела; ожоги III-IV степени площадью более 10 % поверхности тела), у которых развилась несмертельная ожоговая болезнь.

Были изучены следующие показатели: пол; возраст; количество проведенных в стационаре койко-дней; площадь ожогов (%); степень ожогов; локализация ожогов; источник (этиология) ожога; наличие термоингаляционного поражения; наличие шока; степень шока; АД (мм. рт. ст.); ЧСС (ударов в минуту); ЧДД (в минуту); наличие операции; антибиотикотерапия; назначение глюкокортикоидов; инфузионная терапия; назначение диуретиков, наркотических анальгетиков, сахароснижающих препаратов (метформин, инсулин); исход ожога; осложнения; Hb (г / л); лейкоциты (Г / л); п / я (% и Г / л); с / я (% и Г / л); лимфоциты (% и Г / л); глюкоза (ммоль / л); общий белок (г / л); общий билирубин (мкмоль / л); непрямой билирубин (мкмоль / л); АлАТ (мккат / л); АсАТ (мккат / л); щёлочная фосфатаза (Е / л); амилаза (Е / л); мочевины (ммоль / л);

креатинин (ммоль / л); фибриноген (г / л); АЧТВ (с); ПИ (%); наличие и продолжительность лихорадки.

Из полученных данных: крайне тяжелообожжённых мужчин было 75,4 % ± 4,76 %; женщин – 24,6% ± 4,76 % (рисунок 4.1). Такое явное неравномерное распределение мужчин и женщин нам говорит, что относительный риск получить крайне тяжёлую ожоговую травму мужчине выше, по сравнению с женщиной и равняется 2,05 [ДИ: 1,32 ≤ ОР ≤ 3,18 на уровне значимости  $p < 0,05$ ]. Эти данные статистически значимо не отличались от показателей погибших пострадавших ( $p > 0,05$ ).

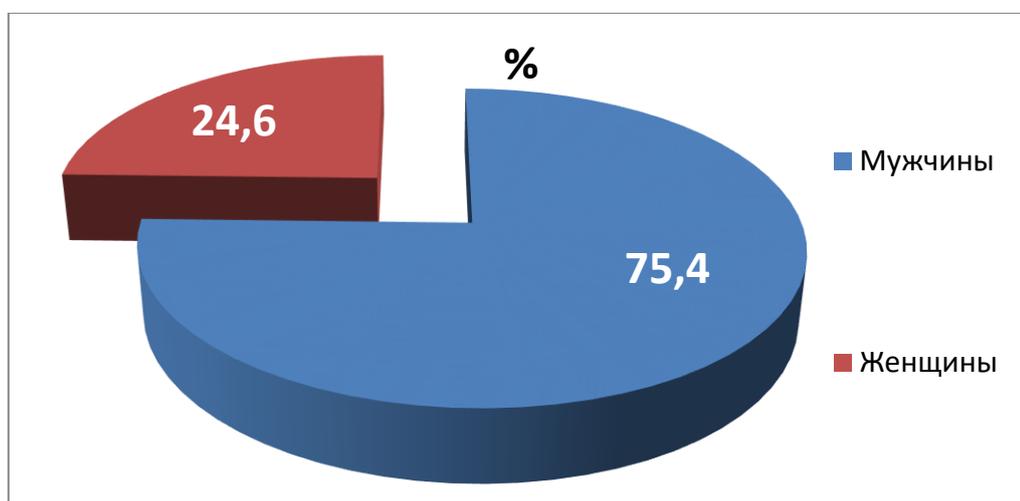


Рисунок 4.1 – Распределение крайне тяжелообожжённых по полу

Возраст крайне тяжелообожжённых был от 18 лет до 88 лет и не укладывался в закон нормального распределения, медиана составила 43 года ± 2,2 года [95 % ДИ: 33;54]. Статистически значимая разница в возрасте между крайне тяжело обожжёнными и погибшими пострадавшими составила шесть лет ( $p < 0,05$ ).

Площадь полученных крайне тяжёлых ожогов отличалась от закона нормального распределения и составила по медиане 20 % ± 4,76 % [95 %

ДИ: 15;27]. Статистически значимая разница по площади между тяжело обожжёнными и погибшими пострадавшими составила 40 % лет ( $p < 0,001$ ).

Медиана степени полученных крайне тяжёлых ожогов составила 3 [95 % ДИ: 3;3]. Эти данные статистически значимо не отличались от показателей погибших пострадавших ( $p > 0,05$ ).

По этиологии крайне тяжелообожжённые распределились следующим образом (рисунок 4.2): ожоги открытым пламенем –  $53,7 \% \pm 5,73 \%$ ; ожоги, полученные в результате взрыва –  $17,1 \% \pm 4,96 \%$ ; ожоги плазмой электродуги –  $6,1 \% \pm 2,98 \%$ ; ожоги кипятком –  $18,3 \% \pm 2,14 \%$  и другие ожоги (раскалённым маслом и химические) –  $4,9 \% \pm 1,53 \%$ .

Выявлены отличия доли ожогов открытым пламенем и доли ожогов кипятком от доли ожогов, полученных в результате взрыва на уровне значимости  $p < 0,001$ .

Ещё интереснее, что выявлено отличие доли смертельных ожогов открытым пламенем от доли крайне тяжёлых ожогов открытым пламенем на 15,5 % на уровне значимости  $p < 0,01$ . Видимо за счёт «перетягивания» на себя доли крайне тяжёлых ожогов кипятком на 15,2 % на уровне значимости  $p < 0,01$ .

Статистически значимого различия доли смертельных и крайне тяжёлых ожогов, полученных в результате взрыва, не выявлено,  $p = 0,169$ .

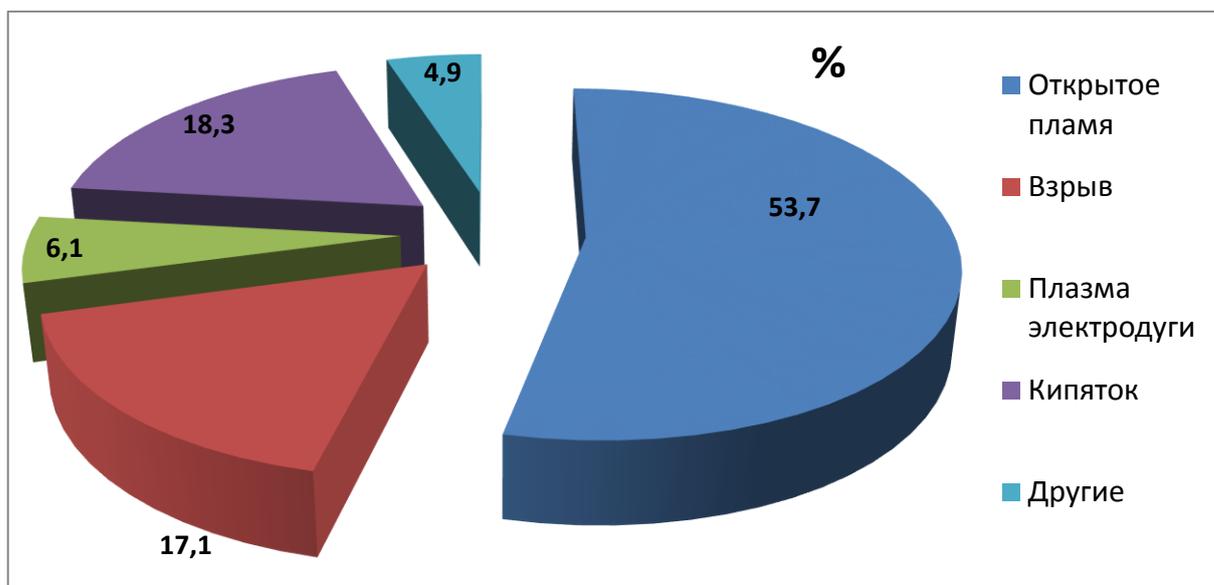


Рисунок 4.2 – Распределение крайне тяжелообожжённых по этиологии ожога

Доля полученных крайне тяжёлых термоингаляционных поражений составила  $26,8 \% \pm 6,04 \%$ . Это статистически значимо меньше на  $34,6 \%$  от доли термоингаляционных поражений у смертельно обожжённых пациентов ( $p < 0,001$ ).

Количество проведённых в стационаре койко-дней у крайне тяжелообожжённых пациентов составила  $28 \text{ дней} \pm 3,46 \text{ дня}$  [95 % ДИ: 16;46]. В зависимости от наличия осложнений и развития сепсиса Количество проведённых в стационаре койко-дней колебалось от восьми дней до 113 дней.

Шоковое состояние у крайне тяжелообожжённых пострадавших развилось в  $90,3 \%$  случаях. В  $100 \%$  случаях было выставлено развитие ожоговой болезни. При этом шок третьей степени развился у  $20,3 \% \pm 2,14 \%$ ; шок второй степени развился у  $21,6 \% \pm 2,14 \%$  и шок первой степени развился у  $58,1 \% \pm 2,14 \%$  (рисунок 4.3).

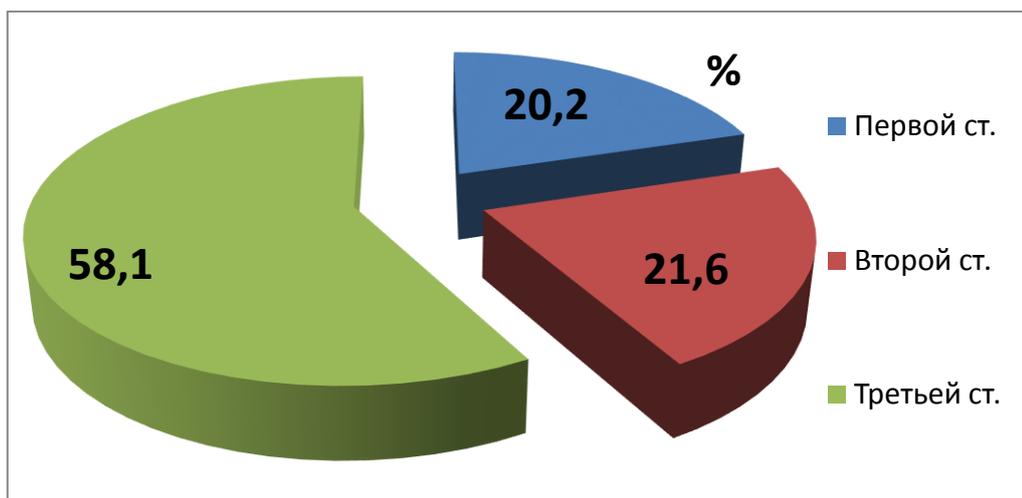


Рисунок 4.3 – Распределение шока по степени тяжести

Оперативное лечение было выполнено у  $85,4 \% \pm 5,73 \%$  крайне тяжелообожжённых пациентов. Всем  $100 \%$  пострадавшим была назначена инфузионная и антибиотикотерапия, о её эффективности мы поговорим позже. Глюкокортикоиды были назначены в  $47,6 \% \pm 4,73 \%$  случаях. Диуретики – в  $28,1 \% \pm 2,14 \%$  случаях. Наркотических анальгетиков и инсулинотерапии потребовали  $14,6 \% \pm 2,14 \%$  случая.

У  $28,1 \% \pm 2,14 \%$  крайне тяжелообожжённых пациентов развились осложнения, при этом в  $91,3 \% \pm 5,73 \%$  случаях это был ожоговый сепсис (о нём мы также поговорим ниже).

Лихорадило  $68,3 \% \pm 5,73 \%$  крайне тяжелообожжённых пациентов. При этом медиана дней лихорадки составила 9 дней  $\pm 2,25$  дня [95 % ДИ: 5;17]. Лихорадили минимум один день, максимум 61 день.

Таблица 4.1 – Инструментальные и клинико-лабораторные показатели при крайне тяжёлой и смертельной ожоговой травме ( $Me \pm m$ )

№ п / п	Показатель	Несмертельная ожоговая болезнь	Смертельная ожоговая болезнь	$\Delta$ , %
1.	АД (мм. рт. ст.)	130 ± 3,99 [95 % ДИ: 125;135]	131 ± 4,02 [95 % ДИ: 120;144]	101 *
2.	ЧСС (ударов в минуту)	88 ± 1,66 [95 % ДИ: 86;92]	99 ± 2,13 [95 % ДИ: 88;106]	113
3.	ЧДД (в минуту)	18,5 ± 0,56 [95 % ДИ: 17;19]	20 ± 1,1 [95 % ДИ: 18;22]	108
4.	Нв (г / л)	138 ± 3,5 [95 % ДИ: 128;143]	121 ± 2,8 [95 % ДИ: 109;132]	87,7
5.	Лейкоциты (Г / л)	8,55 ± 0,76 [95 % ДИ: 7,4;9,8]	10,5 ± 1,2 [95 % ДИ: 7;11,2]	123
6.	с / я (%)	76 ± 1,44 [95 % ДИ: 73;78]	74,7 ± 1,0 [95 % ДИ: 70;75]	98,3 *
7.	с / я (Г / л)	5,89 ± 0,69 [95 % ДИ: 4,99;7,18]	8,35 ± 1,4 [95 % ДИ: 5,69;9,2]	142
8.	п / я (%)	3 ± 0,58 [95 % ДИ: 2;4]	4,96 ± 0,9 [95 % ДИ: 3;6]	165
9.	п / я (Г / л)	1,25 ± 0,1 [95 % ДИ: 1,08;1,39]	1,41 ± 0,14 [95 % ДИ: 1,1;2,09]	113
10.	Лимфоциты (%)	14 ± 1,3 [95 % ДИ: 12;16]	13,6 ± 1,6 [95 % ДИ: 12;16]	97,1 *
11.	Глюкоза (ммоль / л)	5,11 ± 0,2 [95 % ДИ: 4,93;5,5]	6,42 ± 0,23 [95 % ДИ: 4,9;6,5]	126
12.	Общий белок (г / л)	62,5 ± 1,8 [95 % ДИ: 59;66]	60,2 ± 1,87 [95 % ДИ: 59;66]	96,3 *
13.	Общий билирубин (мкмоль / л)	15,3 ± 0,78 [95 % ДИ: 15;16,2]	17,4 ± 1,34 [95 % ДИ: 16;17,1]	114
14.	Непрямой билирубин (мкмоль / л)	11,5 ± 0,67 [95 % ДИ: 11,3;12]	13,3 ± 0,78 [95 % ДИ: 11,8;14]	116
15.	АлАТ (мккат / л)	4,21 ± 3,6 [95 % ДИ: 0,76;14,6]	15,6 ± 3,9 [95 % ДИ: 7,2;24]	371
16.	АсАТ (мккат / л)	3,74 ± 3,9 [95 % ДИ: 0,54;9,8]	13,4 ± 4,4 [95 % ДИ: 5,8;17]	358
17.	Щёлочная фосфатаза (Е / л)	41,5 ± 11,1 [95 % ДИ: 36;44]	62,5 ± 13,2 [95 % ДИ: 48;74]	151
18.	Амилаза (Е / л)	5,07 ± 3,66 [95 % ДИ: 3,44;102]	42,4 ± 12,1 [95 % ДИ: 34;111]	836
19.	Мочевина (ммоль / л)	5,32 ± 2,52 [95 % ДИ: 4,82;5,92]	9,12 ± 3,33 [95 % ДИ: 7,7;5,100]	171
20.	Креатинин (ммоль / л)	69,6 ± 7,42 [95 % ДИ: 62;74]	78,5 ± 8,64 [95 % ДИ: 68;84]	113

Примечание: \* – статистической значимости не выявлено  $p > 0,05$

Инструментальные и клинико-лабораторные показатели при крайне тяжёлой и смертельной ожоговой травме представлены в таблице 4.1.

Статистически значимые различия между крайне тяжёлой несмертельной ожоговой болезнью и смертельной ожоговой болезнью были выявлены по следующим показателям. ЧСС при смертельной ожоговой болезни была выше на 13 % ( $p < 0,05$ ); ЧДД выше на 8 % ( $p < 0,05$ ); Hb ниже на 12,3 % ( $p < 0,05$ ); общий лейкоцитоз выше на 23 % ( $p < 0,01$ ); п / я лейкоцитозы выше на 13 % ( $p < 0,05$ ); гипергликемия выше на 26 % ( $p < 0,01$ ); гипербилирубинемия выше на 14 % ( $p < 0,05$ ); за счёт высокого непрямого билирубина на 16 % ( $p < 0,05$ ); АлАТ выше на 271 % ( $p < 0,001$ ); АсАТ выше на 258 % ( $p < 0,001$ ); ЩФ выше на 51 % ( $p < 0,01$ ); амилаза выше на 736 % ( $p < 0,001$ ); мочевины выше на 71 % ( $p < 0,01$ ) и креатинин выше на 13 % ( $p < 0,05$ ).

На основании полученных данных мы можем говорить о возможных предикторах смертельного исхода ожоговой болезни, а именно: тахикардия, тахипное, анемия, лейкоцитоз, гипергликемия, гипербилирубинемия за счёт гемолиза эритроцитов, гиперферментемия и почечная недостаточность.

#### **4.2. Прогнозирование развития осложнений и ожогового сепсиса**

На следующем этапе исследования нами было проанализировано 40 объективных, инструментальных и клинико-лабораторных факторов, прямо или косвенно влияющих на развитие осложнений ожоговой травмы, а также на развитие раннего или позднего ожогового сепсиса. Из этих 40 факторов наибольшие диагностические коэффициенты получили 18. В автореферате мы остановимся лишь на оценке факторов, влияющих на развитие раннего или позднего ожогового сепсиса, которые представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.2 – Оценка факторов, влияющих на развитие раннего или позднего ожогового сепсиса

№	Показатель	ДК	№	Показатель	ДК		
1	Мужской пол	да	2	10	Гипергликемия более 6 ммоль / л	да	4
		нет	0			нет	-5
2	Площадь ожога более 50 %	да	4	11	Общий белок менее 60 г / л	да	2
		нет	-8			нет	-2
3	Возраст более 45 лет	да	5	12	АлАТ более 10 мккат / л	да	5
		нет	-5			нет	-1
4	Термоингаляционное поражение	да	6	13	АсАТ более 10 мккат / л	да	4
		нет	-4			нет	-3
5	Тахикардия более 100 уд. в мин.	да	4	14	Фибриноген более 6 г / л	да	0
		нет	-6			нет	-4
6	Тахипное более 25 в мин.	да	6	15	Холестерин менее 2,22 ммоль / л	да	0
		нет	-1			нет	-4
7	Лейкоцитоз более 12 Г / л	да	5	16	СОЭ выше 15 мм / час	да	5
		нет	0			нет	-6
8	п / я нейтрофилы более 5 %	да	3	17	Гемоглобин ниже 120 г / л	да	0
		нет	-3			нет	-5
9	с / я нейтрофилы более 5 Г / л	да	2	18	Лимфопения менее 1 Г / л	да	5
		нет	0			нет	-2

*Примечание:* ДК – диагностический коэффициент. Методика его расчёта и использования способа дана в материалах и методах выше.

Как мы видим из таблицы, из классической триады для диагностики ожогового сепсиса в метод не вошла лихорадка, так как этот неспецифический признак характерен как для раннего, так и для позднего ожогового сепсиса.

Саногенез и патогенез тяжёлой несмертельной и танатогенез смертельной ожоговой болезни в Донецком регионе за годы военного конфликта имеет свои особенности, предикторы осложнений и смертельного исхода, которые нами были определены на основании изучения клинического материала. Основанный на их изучении математический патогенетический метод прогнозирования течения и исходов ожоговой болезни необходим для адекватного выбора и оценки современных методов и средств лечения пострадавших с ожоговой травмой. Разработанный нами способ можно легко перевести в excel-калькулятор, скопировать на телефон и использовать у

постели больного или непосредственно на месте происшествия. Это позволит снизить летальность и инвалидизацию, избежать развития тяжелых септических осложнений ожоговой болезни. Чувствительность нашего метода составила 92 %, специфичность 90 %. Однако, необходимо учитывать тот факт, что мы проводили ретроспективное исследование и имели дело с уже оформленными историями болезней, посмертными эпикризами и актами судебно-медицинского исследования. Как покажет наш способ в реальной медицинской практике ещё предстоит апробировать.

**Резюме.** Статистически значимые различия между крайне тяжёлой несмертельной ожоговой болезнью и смертельной ожоговой болезнью были выявлены по следующим показателям. ЧСС при смертельной ожоговой болезни была выше на 13 % ( $p < 0,05$ ); ЧДД выше на 8 % ( $p < 0,05$ ); Нв ниже на 12,3 % ( $p < 0,05$ ); общий лейкоцитоз выше на 23 % ( $p < 0,01$ ); п / я лейкоцитозы выше на 13 % ( $p < 0,05$ ); гипергликемия выше на 26 % ( $p < 0,01$ ); гипербилирубинемия выше на 14 % ( $p < 0,05$ ); за счёт высокого непрямого билирубина на 16 % ( $p < 0,05$ ); АлАТ выше на 271 % ( $p < 0,001$ ); АсАТ выше на 258 % ( $p < 0,001$ ); ЩФ выше на 51 % ( $p < 0,01$ ); амилаза выше на 736 % ( $p < 0,001$ ); мочевины выше на 71 % ( $p < 0,01$ ) и креатинин выше на 13 % ( $p < 0,05$ ). На основании полученных данных мы можем говорить о возможных предикторах смертельного исхода ожоговой болезни, а именно: тахикардия, тахипное, анемия, лейкоцитоз, гипергликемия, гипербилирубинемия за счёт гемолиза эритроцитов, гиперферментемия и почечная недостаточность. Саногенез и патогенез тяжёлой несмертельной и танатогенез смертельной ожоговой болезни в Донецком регионе за годы военного конфликта имеет свои особенности, предикторы осложнений и смертельного исхода, которые нами были определены на основании изучения клинического материала. Основанный на их изучении математический

патогенетический метод прогнозирования течения и исходов ожоговой болезни необходим для адекватного выбора и оценки современных методов и средств лечения пострадавших с ожоговой травмой. Разработанный нами способ можно легко перевести в excel-калькулятор, скопировать на телефон и использовать у постели больного или непосредственно на месте происшествия. Это позволит снизить летальность и инвалидизацию, избежать развития тяжелых септических осложнений ожоговой болезни. Чувствительность нашего метода составила 92 %, специфичность 90 %. Однако, необходимо учитывать тот факт, что мы проводили ретроспективное исследование и имели дело с уже оформленными историями болезней, посмертными эпикризами и актами судебно-медицинского исследования. Как покажет наш способ в реальной медицинской практике ещё предстоит апробировать.

*Материалы этой главы нашли своё отражение в следующих публикациях:*

1. Антропова О. С. Прогнозирование развития раннего и позднего ожогового сепсиса / О. С. Антропова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2022. – Том 26, № 1. – С. 197-200
2. Рационализаторское предложение № 6561 «Способ прогнозирования развития раннего и позднего ожогового сепсиса» / *Антропова О. С., Стрельченко Ю. И., Линчевская Л. П.*

## ГЛАВА V

### МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА НЕСМЕРТЕЛЬНОЙ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ

Ежегодно во всем мире регистрируется около 19 миллионов случаев сепсиса – это означает, что сепсис может регистрироваться как причина смерти каждые три-четыре секунды.

При постановке диагноза *ожоговый сепсис* большинство клиницистов и патологоанатомов, к сожалению, по-прежнему ориентируются на диагностическую модель, включающую в себя обязательное выявление «плотной» бактериемии и септикопиемии, не беря во внимание возможность развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), *system inflammatory response syndrome* (SIRS) и синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ), *endogenous intoxication syndrome* (EIS) без выраженной бактериемии и септикопиемии. Для постановки диагноза ожогового сепсиса достаточно наличие одного или нескольких из следующих критериев: 1) высокая обсемененность ожоговых ран, превышающая критическую величину ( $> 10^5$  микробных тел в грамме ткани); 2) выделение при биопсии микробов в составе ассоциации из 4-5 и более микроорганизмов; 3) стойкая бактериемия, определение в гемокультуре ассоциаций микроорганизмов.

Патогенез ожогового сепсиса, по мнению многих авторов, определяется соотношением видов, вирулентностью и количеством микроорганизмов, обсеменяющих ожоговую рану. В зависимости от вклада каждого из них ожоговый сепсис может развиваться в первые несколько часов или дней после получения травмы, так называемый ранний ожоговый сепсис (РОС) или через несколько недель или месяцев после травмы, так называемый поздний ожоговый сепсис (ПОС).

Ранние формы ожогового сепсиса протекают остро, большей частью молниеносно, или фульминантно. Поздние – чаще имеют более торпидное и практически более благоприятное течение.

Роль микробного фактора в патогенезе ожогового сепсиса, в первую очередь, определяется свойствами возбудителя. Важным фактором в плане возможности развития сепсиса следует считать количество микроорганизмов, выделяемых из ожоговых ран.

Распространение инфекции из очага поражения, которым в большинстве случаев является ожоговая рана, осуществляется в основном гематогенным, реже лимфогенным путем. Помимо источника бактерий и токсинов ожоговая рана является источником многочисленных нарушений в организме пострадавших, усугубляющих течение ожоговой болезни и сепсиса, что предопределяет важность её как можно более раннего закрытия. Однако, даже полное восстановление целостности кожных покровов не всегда приводит к видимому влиянию на течение сепсиса, что в ряде случаев бывает связано с уже развившимися метастатическими очагами, или с цепью системных патологических реакций, развившихся в ответ на действие микробных токсинов.

На пятом этапе нами были проведены микробиологические исследования. У пациентов с РОС и ПОС при микробиологическом исследовании раневого отделяемого были высеяны микроорганизмы в 100 % случаях. Из грамположительных микроорганизмов высевались *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки (КНС), представленные *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus saprophyticus*, а также *Enterococcus faecalis*. Среди грамотрицательных бактерий (ГОб) выделяли *P. aeruginosae* и бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, представленные *Proteus spp*, *E. coli*, *Citrobacter spp*. (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Результаты микробиологического исследования пострадавших с ранним и поздним ожоговым сепсисом

Вид микроорганизма		РОС (57 случаев)		ПОС (8 случаев)	
		раневое отделяемое	гемокультура	раневое отделяемое	гемокультура
Общая высеваемость	всего:	57 / 57	21 / 57 = 36,8 % ± 6,16 %	8 / 8	7 / 8 = 87,5 % ± 6,89 %
	МОНО:	20 / 57 = 35,1 % ± 6,28 %	17 / 21 = 81 % ± 3,26 %	-	1 / 7 = 14,3 % ± 9,34 %
	МИКС:	37 / 57 = 64,9 % ± 6,28 %	4 / 21 = 19 % ± 3,26 %	8 / 8	6 / 7 = 85,7 % ± 9,34 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	всего:	18 / 57 = 31,6 % ± 6,28 %	8 / 21 = 38,1 % ± 4,87 %	8 / 8	7 / 7
	МОНО:	13 / 18 = 72,2 % ± 3,27 %	7 / 8 = 87,5 % ± 3,87 %	-	1 / 7 = 14,3 % ± 9,34 %
	МИКС:	5 / 18 = 27,8 % ± 3,27 %	1 / 8 = 12,5 % ± 3,87 %	8 / 8	6 / 7 = 85,7 % ± 9,34 %
Коагулазо-негативные стафилококки ( <i>S. epidermidis</i> , <i>S. saprophyticus</i> )	всего:	10 / 57 = 17,5 % ± 9,34 %	-	2 / 8 = 25 % ± 12,6 %	3 / 7 = 42,9 % ± 14,2 %
	МОНО:	-		-	-
	МИКС:	10 / 10		2 / 2	3 / 3
Энтерококки ( <i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> )	всего:	7 / 57 = 12,3 ± 3,87 %	-	2 / 8 = 25 % ± 12,6 %	-
	МОНО:	-		-	
	МИКС:	7 / 7		2 / 2	
Энтеробактерии ( <i>Proteus spp</i> , <i>E. coli</i> , <i>Citrobacter spp.</i> )	всего:	5 / 57 = 8,77 ± 2,81 %	-	2 / 8 = 25 % ± 12,6 %	-
	МОНО:	-		-	
	МИКС:	5 / 5		2 / 2	
Грамотрицательные неферментирующие бактерии ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	всего:	17 / 57 = 29,8 % ± 9,34 %	13 / 21 = 61,9 % ± 5,66 %	2 / 8 = 25 % ± 12,6 %	-
	МОНО:	7 / 17 = 41,2 % ± 4,87 %	10 / 13 = 76,9 % ± 3,87 %	-	
	МИКС:	10 / 17 = 58,8 % ± 4,87 %	3 / 13 = 23,1 % ± 3,87 %	2 / 2	

Во всех случаях при бактериологическом контроле исходное количество бактерий в тканях раны после хирургической обработки составляло  $10^4$ - $10^8$  на 1 г ткани, то есть выше критического числа.

У 20 пациентов с РОС высеянная микрофлора раневого отделяемого была представлена монокультурой (*Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas*

*aeruginosa*) ( $35,1 \% \pm 6,28 \%$ ) и у 37 пациентов ( $64,9 \% \pm 6,28 \%$ ) микробный пейзаж раневого отделяемого был представлен ассоциациями микроорганизмов.

У 21 пациента с РОС была получена гемокультура, что составило всего  $36,8 \% \pm 6,16 \%$ . Она была представлена монокультурой у 17 пациентов ( $81 \% \pm 3,26 \%$ ) (*Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*) и у 4 пациентов ( $19 \% \pm 3,26 \%$ ) гемокультура была представлена ассоциациями микроорганизмов.

У всех восьми пациентов (100 %) с ПОС микробный пейзаж раневого отделяемого был представлен ассоциациями микроорганизмов, однако в всех 100 % случаях был представлен золотистый стафилококк.

Гемокультура у пациентов с ПОС была получена в  $87,5 \% \pm 6,89 \%$  случаев и была представлена в 100 % случаях золотистым стафилококком и в  $42,9 \% \pm 14,2 \%$  случаев КНС.

Итак, при развитии РОС из раневого отделяемого высеваются преимущественно грамм-положительные микроорганизмы (в основном золотистый стафилококк)  $61,4 \% \pm 4,23 \%$  против  $38,6 \pm 4,23 \%$  грамм-отрицательных микроорганизмов (в основном синегнойная палочка),  $p < 0,01$ .

В то же время гемокультура была получена всего у трети пациентов ( $36,8 \% \pm 6,16 \%$ ) и была представлена в основном Грам-отрицательными микроорганизмами (синегнойная палочка) в  $61,9 \% \pm 5,66 \%$  случаев против  $38,1 \% \pm 4,87 \%$  случаев золотистого стафилококка,  $p < 0,01$ .

Это наталкивает на следующие мысли, во-первых, в недостаточной информативности метода гемокультур при развитии РОС. Это может быть связано или с неправильным или недостаточным забором крови, или с ещё не выраженной септикопиемией на данном этапе развития сепсиса, а возможно и её отсутствием. Таким образом, шоковое состояние таких пациентов можно расценивать не как ожоговый сепсис в его ортодоксальном понимании, а как

ССВО и СЭИ. Во-вторых, выявлено несоответствие между культурами, высеваемыми из ожоговой раны при РОС и гемокультурой. Это снова может быть, как артефактом метода гемокультур при диагностике РОС, так и признаком контаминации или транслокации микроорганизмов в кровь из других очагов (кишечник, лёгкие, верхние дыхательные пути) у шоковых пациентов.

При изучении гемокультур и отделяемого ожоговых ран при ПОС выделено "преимущество" грамположительной флоры. Реже возбудителем сепсиса являлись коагулазо-независимые стафилококки, энтерококки, энтеробактерии и синегнойная палочка. По данным ряда авторов [3, 10] при выделении этих микроорганизмов из ран, а тем более в гемокультуре, прогноз обычно неблагоприятен. В последние годы участились случаи сепсиса, вызванного патогенными грибами, большей частью рода *Candida*, реже *Actinomycetes*, *Phycomycetes*, *Zygomycetes*. Стафилококковый ПОС большей частью протекает с метастазами, тогда как РОС, вызванный грамотрицательными микроорганизмами, чаще приводит к картине токсического повреждения органов и тканей, в значительном проценте случаев приводя к развитию синдрома системного воспалительного ответа, что подтверждается патоморфологические на вскрытии.

При изучении чувствительности микроорганизмов к антибиотикам высокие проценты чувствительных штаммов *S. aureus* определены к антибиотикам: гентамицину, тетрациклину и доксициклину (70,5 % ± 15,3 %). Самые высокие проценты чувствительных штаммов *S. aureus* были к антибиотикам линезолиду (74,1 % ± 17,1 %) и сульперазону (80,0% ± 14,3 %). Из цефалоспоринов наиболее активными *in vitro* были цефазолин и цефалотин (61,2% ± 4,1 %). Близкими к их показателям были цефотаксим (47,4% ± 4,8 %) и цефтриаксон (50,2 % ± 5,8 %). Из фторхинолонов наиболее активными в отношении *S. aureus* были офлоксацин и левофлоксацин (59,2 % ± 4,4 %).

Процент чувствительных к оксациллину штаммов КНС составил  $42,2 \% \pm 2,8 \%$ . К гентамицину и тетрациклинам чувствительных штаммов КНС было  $50 \% \pm 1,7 \%$ . Высокие проценты штаммов КНС были чувствительны к цефазолину, цефалотину ( $76,7 \% \pm 10,1 \%$ ), цефтриаксону ( $64,4 \% \pm 12,3 \%$ ) и цефепиму ( $72,7 \% \pm 5,0 \%$ ), а также к линезолиду и сульперазону ( $68,8 \% \pm 7,2 \%$ ). Чувствительные к фторхинолонам штаммы КНС составляли от  $57,0 \% \pm 9,1 \%$ .

Среди *E. faecalis* высокие уровни чувствительных штаммов были к гентамицину и тетрациклинам ( $72,3 \% \pm 11,8 \%$ ), линезолиду и сульперазону ( $46,4 \% \pm 11,0 \%$ ). В  $46,4 \% \pm 6,8 \%$  *E. faecalis* были чувствительны к цефазолину и цефалотину. К другим цефалоспорином чувствительных штаммов *E. faecalis* было  $19,7 \% \pm 4,8 \%$ , а к фторхинолонам –  $22,8 \% \pm 3,3 \%$ .

Активными антибиотиками в отношении штаммов семейства *Enterobacteriaceae* были гентамицин ( $70,0 \% \pm 10,2 \%$ ), амикацин ( $80,0 \% \pm 3,3 \%$ ), ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин ( $55,5 \% \pm 5,2 \%$ ), сульперазон и полимиксин ( $44,1 \% \pm 5,0 \%$ ).

Чувствительность *P. aeruginosae* была наиболее значимой к полимиксину ( $77,1 \% \pm 18,9 \%$ ), затем к гентамицину ( $43,3 \% \pm 17,1 \%$ ), амикацину ( $22,8 \% \pm 9,1 \%$ ), ципрофлоксацину ( $48,9 \% \pm 7,1 \%$ ), норфлоксацину ( $40,9 \% \pm 2,9 \%$ ), офлоксацину ( $30,8 \% \pm 5,7 \%$ ), левофлоксацину ( $42,9 \% \pm 1,2 \%$ ), сульперазону ( $32,8 \% \pm 5,7 \%$ ). Весьма низкой была чувствительность *P. aeruginosae* к большинству цефалоспоринов ( $5,6 \% \pm 10,4 \%$ ), некоторым фторхинолонам – пефлоксацину ( $7,1 \% \pm 17,8 \%$ ), а также к тетрациклинам ( $7,1 \% \pm 14,3 \%$ ) и левомицетину ( $5,6 \% \pm 2,1 \%$ ).

Особое внимание следует уделить тому факту, что при изучении корреляционных связей и при множественном и попарном сравнении стратифицированных по изучаемым показателям выборок между интенсивной и антибиотикотерапией и основными показателями качества лечения

(длительность пребывания пациентов в стационаре, наличие и отсутствие осложнений и смертельных исходов, лейкоцитоз, наличие и длительность лихорадки, СОЭ, сдвиги лейкоцитарной формулы (как влево, так и вправо)), не было выявлено статистически значимых различий,  $p > 0,05$ . Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам *in vitro* и *in vivo* существенно различается. В совокупности с выявленной низкой чувствительностью многих (особенно грамотрицательных) микроорганизмов к антибиотикам, можно с осторожностью говорить о кризисе антибиотикотерапии, причём не только в нашей Республике, а и во всём мире.

**Резюме.** Ранний ожоговый сепсис, особенно развившийся в первые часы или сутки после получения ожоговой травмы, сепсисом, в полной дефиниции этого состояния как таковым не является. Этот патологический процесс в современной анестезиологической и реаниматологической практике принято называть ССВО, SIRS и СЭИ, EIS. При данных процессах на первое место в патогенезе выходит не септикопиемия и интоксикация продуктами жизнедеятельности микроорганизмов (которые в крови на первые сутки могут и не обнаруживаться), а повреждение организма и эндотелия сосудов собственными молекулами организма (гиперреактивность): гиперцитокинемия (цитокиновый шторм), резкое повышение проницаемости сосудистой стенки на фоне эндотелиальной дисфункции, оксидативный стресс, гиперпродукция инфламасом, продуктов липидной пероксидации и молекул средней массы, секвестрация крови, белая кровопотеря, снижение эффективного ОЦК, МОК, клубочковой фильтрации, иммуннорегуляторный дисбаланс. Из этого следует и предположительные ключевые звенья патогенетической терапии, помимо антибиотико- и инфузионной терапии следует проводить противоцитокиновую, иммуннорегуляторную дезинтоксикационную терапию.

Материалы этой главы нашли своё отражение в следующих публикациях:

1. Антропова О. С. Микробиологические особенности развития раннего и позднего смертельного ожогового сепсиса в донецком регионе / О. С. Антропова // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2022. – № 1. – С. 14-19
2. Антропова О. С. Особенности токсикологии ожоговой травмы в Донецком регионе / Антропова О. С. // Scientific electronic journal INNOVA. – № 1 (26). – 2022. – С. 26-30.
3. Антропова О. С. Бактериологические особенности развития раннего и позднего смертельного ожогового сепсиса Донецкого региона / Антропова О. С., Стрельченко Ю. И. // Медицинская наука в век цифровой трансформации : сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции (Курск, 10 декабря 2021 г.). – С. 324-328.

## ГЛАВА VI

### ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СМЕРТЕЛЬНОЙ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ

Патогенез ожогового сепсиса определяется соотношением нескольких основных факторов: микробиологического (вид, вирулентность и количество микроорганизмов [2, 3]), тяжестью травмы (площадь и степень ожогового поражения), состоянием системы неспецифической и специфической резистентности и реактивности организма. В зависимости от вклада каждого из этих факторов ожоговый сепсис может развиваться в первые несколько часов или дней после получения травмы, так называемый ранний ожоговый сепсис (РОС) или через несколько недель или месяцев после травмы, так называемый поздний ожоговый сепсис (ПОС).

Ранние формы ожогового сепсиса протекают остро, большей частью молниеносно, или фульминантно. Поздние – чаще имеют более торпидное и практически более благоприятное течение.

В патогенезе развития ожогового сепсиса ведущую роль играет состояние макроорганизма. Только состоянием защитно-приспособительных сил пострадавшего, которое не всегда удается конкретизировать диагностически, можно объяснить развитие сепсиса у больных с ограниченными ожогами и, напротив, отсутствие септических проявлений у больных с обширными глубокими термическими повреждениями.

На шестом этапе нами были проведены патоморфологические исследования. Детальному патоморфологическому исследованию подвергались ткани так называемых шоковых органов: лёгких, сердца, почек, печени, головного мозга, а также кожи, селезёнки и красного костного мозга.

### **6.1. Патоморфологическая характеристика лёгких, головного мозга, сердца печени, почек, селезёнки и красного костного мозга при раннем ожоговом сепсисе**

При патоморфологическом исследовании лёгких (рисунок 6.1) у пострадавших с ранним ожоговым сепсисом в них наблюдались: выраженные расстройства микроциркуляции (полнокровие сосудов межуточной ткани и межальвеолярных перегородок), очаги острой эмфиземы и дистелектазов в легких, очаги отека паренхимы и стромы, множественные мелкие очаги кровоизлияний в строму и в альвеолы, безъядерность легочной паренхимы, в просветах альвеол – клетки слущенного эпителия, межальвеолярные перегородки часто не определяются – явления деструкции, частичная десквамация эпителия в просвет бронхов, межальвеолярные перегородки, стенки сосудов и бронхов бесструктурные.

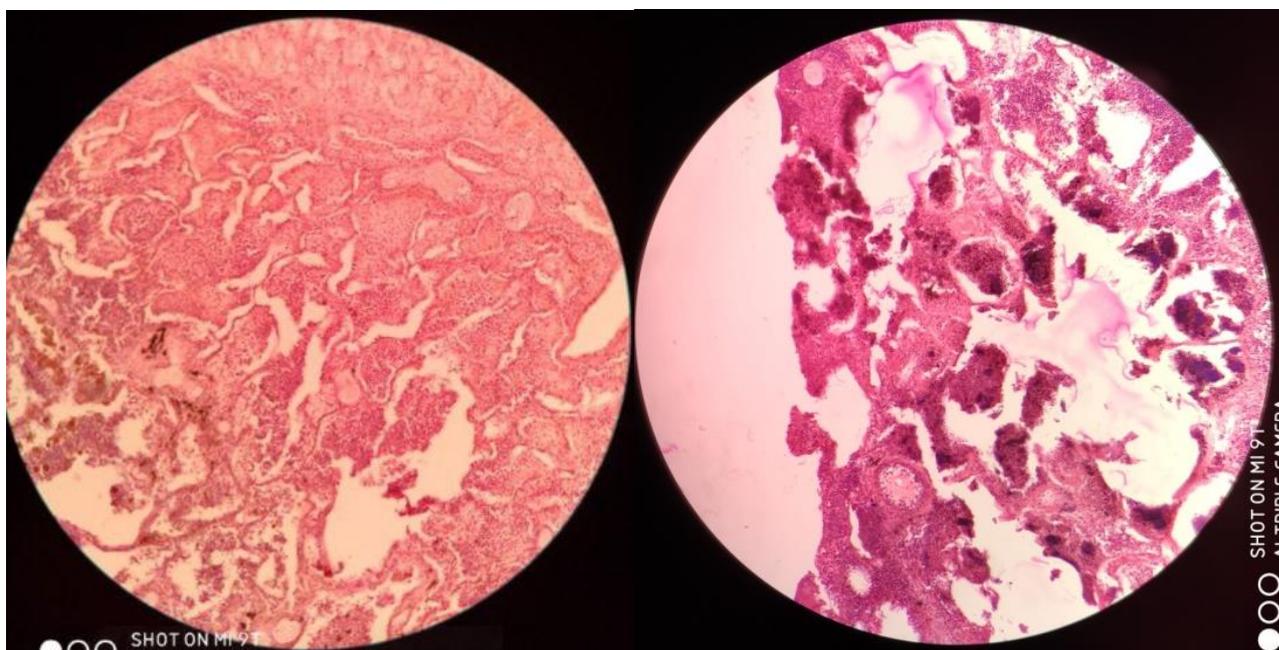


Рисунок 6.1 – Микропрепарат ткани лёгких при раннем ожоговом сепсисе, окрас гематоксилин-эозин, подробное описание в тексте, увеличение x 100 и x 400

Из полученных нами данных, можно сделать предположительный вывод, что для раннего ожогового сепсиса характерны не столько развитие гнойной бронхопневмонии или гнойного плеврита, сколько признаки выраженных расстройств микроциркуляции, шокового лёгкого и термоингаляционного поражения, что должно учитываться в ключевых звеньях патогенетической терапии.

При патоморфологическом исследовании головного мозга (рисунок 6.2) у пострадавших с ранним ожоговым сепсисом была получена следующая картина: мягкие мозговые оболочки отёчны, разволокнены, сосуды их неравномерного кровенаполнения, вены преимущественно полнокровны, в нескольких полях зрения кровоизлияние в них склеенных и гемолизированных эритроцитов, в веществе – преимущественное венозное полнокровие, неравномерное кровенаполнение сосудов вещества, мелкоочаговые периваскулярные кровоизлияния, перицеллюлярный, перинейрональный и периваскулярный отек, дистрофические изменения отдельных нейронов, очаги пролиферации клеток глии, умеренный сателлитоз, нейронофагия, очаговый липофусциноз, очаги разрежения нейропиля, в отдельных полях зрения кровоизлияния в ткань в связи и вне связи с сосудами, перифокальные очаги размягчения с пролиферацией глиальных элементов, капилляров, расширение периваскулярных и перицеллюлярных пространств, мелкоочаговые кровоизлияния под мягкие мозговые оболочки из частично гемолизированных, рыхло лежащих эритроцитов

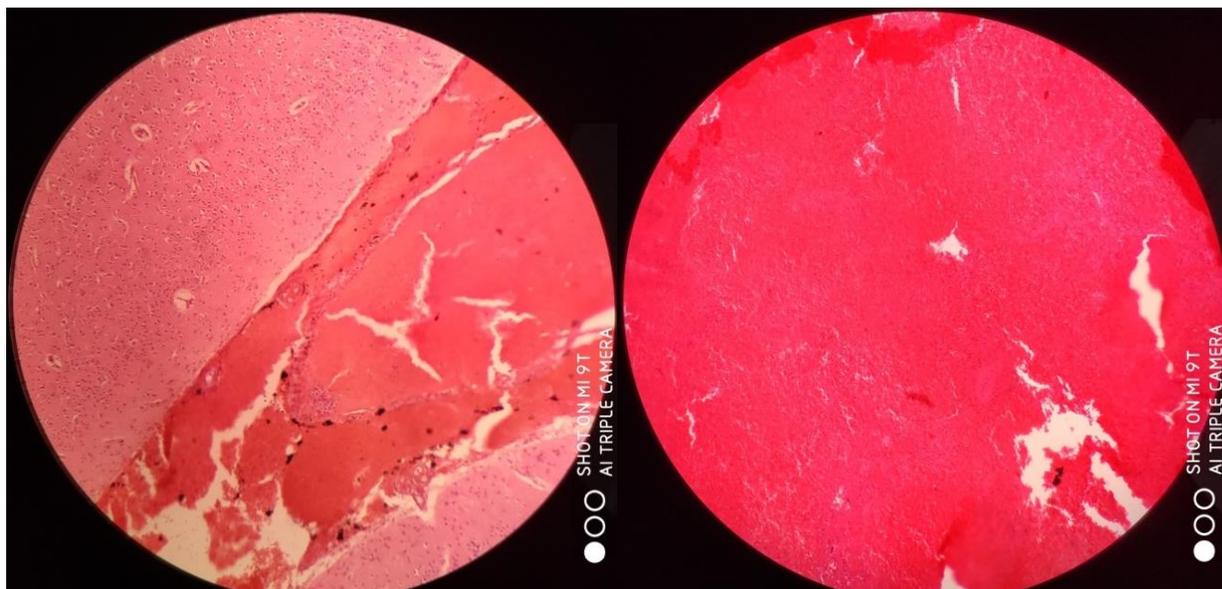


Рисунок 6.2 – Микропрепарат ткани головного мозга при раннем ожоговом сепсисе, окрас гематоксилин-эозин, подробное описание в тексте, увеличение x 100

Из полученных нами данных, можно сделать предположительный вывод, что для раннего ожогового сепсиса характерны не столько развитие гнойного менингоэнцефалита, сколько признаки выраженных расстройств микроциркуляции, шокового головного мозга и цереброваскулярных нарушений, что должно учитываться в ключевых звеньях патогенетической терапии.

При патоморфологическом исследовании сердца (рисунок 6.3) у пострадавших с ранним ожоговым сепсисом в нём наблюдались: выраженные расстройства микроциркуляции (неравномерное кровенаполнение или резкое полнокровие микроциркуляторного русла), у большинства препаратов вены паретически расширены с множественными стазами, в некоторых преимущественное венозное полнокровие, мелкоочаговые периваскулярные кровоизлияния, дистрофические изменения миокардиоцитов, отдельные миокардиоциты фрагментированы, отек и разволокнение в строме

интрамуральных сосудов, тонкие, мелкие очаги волнообразной деформации мышечных волокон, расширение межмышечных щелей.

Из полученных нами данных, можно сделать предположительный вывод, что для раннего ожогового сепсиса характерны не столько развитие гнойного мио- и перикардита, сколько признаки выраженных расстройств микроциркуляции, шокового сердца и кардиооваскулярных нарушений, что должно учитываться в ключевых звеньях патогенетической терапии.

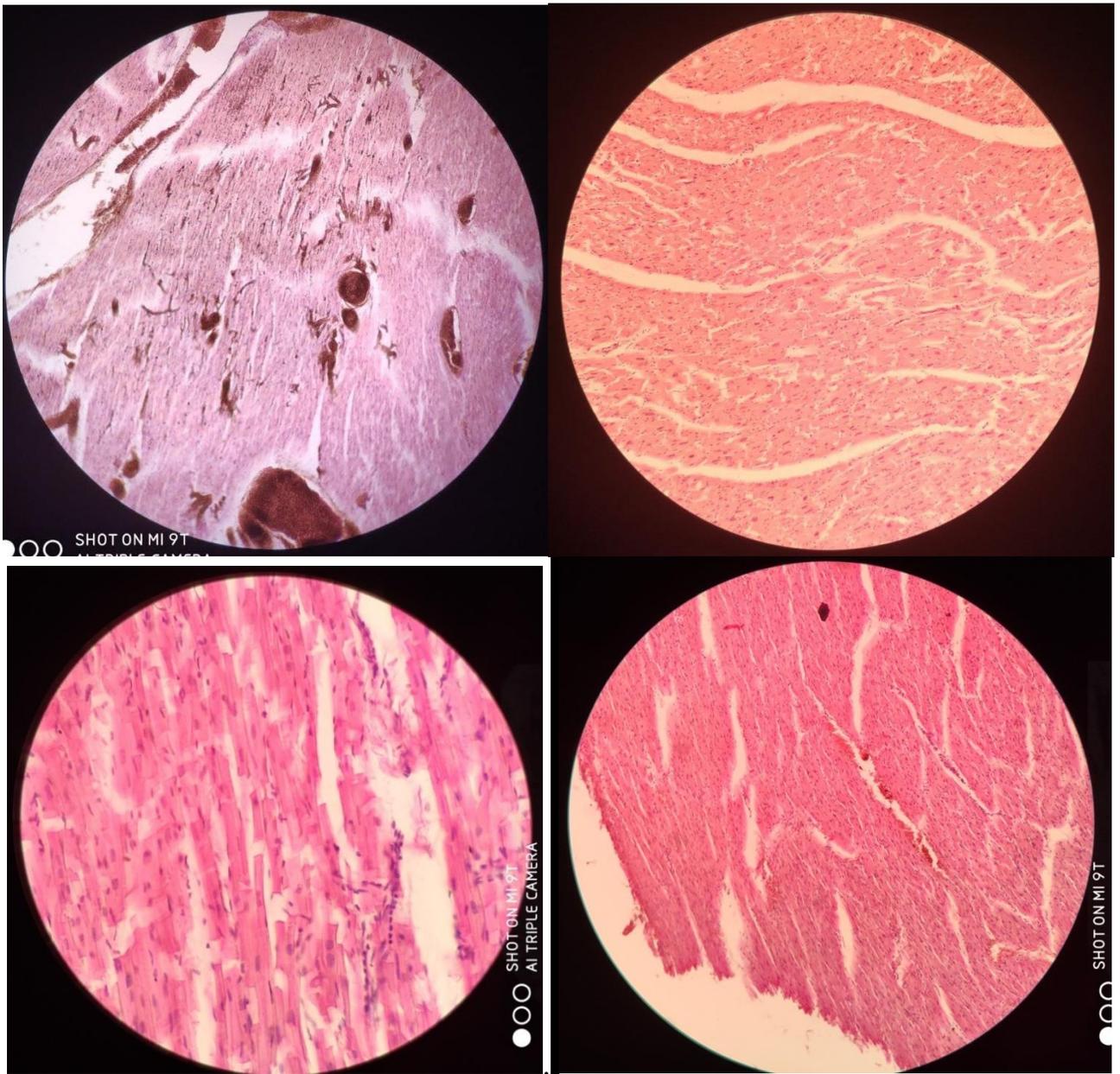


Рисунок 6.3 – Микропрепарат ткани сердца при раннем ожоговом сепсисе, окрас гематоксилин-эозин, подробное описание в тексте, увеличение x 100 и x 400

При патоморфологическом исследовании почек (рисунок 6.4) у пострадавших с ранним ожоговым сепсисом была получена следующая картина: выраженные расстройства микроциркуляции (неравномерное кровенаполнение сосудов коркового и мозгового слоев, преимущественно малокровие в коре, отек стромы, очаги некронефроза, преимущественно

полнокровие мозгового слоя, в некоторых препаратах полнокровие сосудов юкстамедуллярной зоны), дистрофические изменения клубочков, дистрофические изменения эпителия извитых канальцев, отдельные тубулоэктазии, в просветах проксимальных и дистальных канальцев слущенный эпителий, в большом количестве розовато-буроватые массы, напоминающие гемолизированные эритроциты, умеренно выраженный тубулорексис, очагами эпителий канальцев безъядерный, смешанная дистрофия эпителия извитых канальцев.

Из полученных нами данных, можно сделать предположительный вывод, что для раннего ожогового сепсиса характерны не столько развитие гнойного нефрита или пиелита, сколько признаки выраженных расстройств микроциркуляции, некротического нефроза: шоковой почки, что должно учитываться в ключевых звеньях патогенетической терапии.



Рисунок 6.4 – Микропрепарат ткани почки при раннем ожоговом сепсисе, окрас гематоксилин-эозин, подробное описание в тексте, увеличение x 100.

При патоморфологическом исследовании печени (рисунок 6.5) у пострадавших с ранним ожоговым сепсисом в ней наблюдались: выраженные расстройства микроциркуляции (преимущественно полнокровие центров

долек, капилляров синусоидов централобулярных зон и умеренное кровенаполнение сосудов стромы, в некоторых препаратах малокровие, а в некоторых – полнокровие сосудов центров долек), отек стромы, неравномерное кровенаполнение центров долек и сосудов стромы, глубокие дистрофические изменения гепатоцитов центров долек, дисконкомплексация печеночных балок, отек стромы.

Из полученных нами данных, можно сделать предположительный вывод, что для раннего ожогового сепсиса характерны не столько развитие гнойного гепатита, сколько признаки выраженных расстройств микроциркуляции, шоковой печени, что должно учитываться в ключевых звеньях патогенетической терапии.

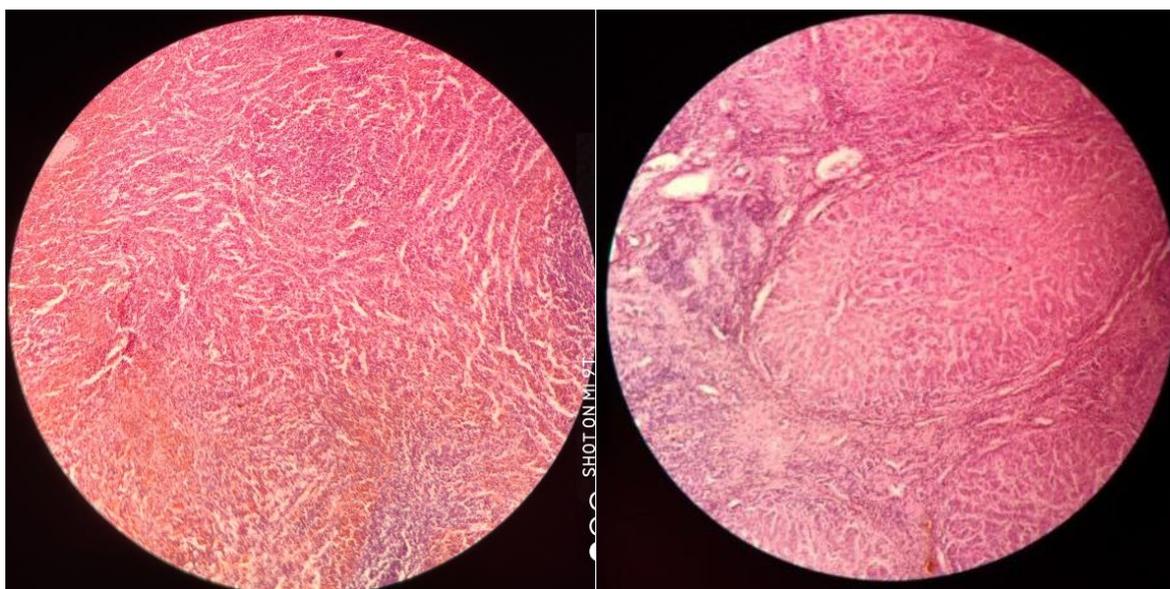


Рисунок 6.5 – Микропрепараты ткани печени при раннем ожоговом сепсисе, окрас гематоксилин-эозин, подробное описание в тексте, увеличение x 100.

При патоморфологическом исследовании селезёнки (рисунок 6.6) у пострадавших с ранним ожоговым сепсисом в ней наблюдались: трабекулярное строение сохранено, красная пульпа полнокровна, умеренное кровенаполнение, мелкоочаговые кровоизлияния в строму диапедезного характера, фолликулы обычной величины, не выраженная гиперплазия

ретикулоэндотелия и лимфоидной ткани фолликулов, реактивные центры не выражены, неравномерное кровенаполнение сосудов красной пульпы.

Из полученных нами данных, можно сделать предположительный вывод, что для раннего ожогового сепсиса не характерно развитие выраженной гиперплазии ретикулоэндотелиальной и лимфоидной ткани.



Рисунок 6.6 – Микропрепарат ткани селезёнки при раннем ожоговом сепсисе, окрас гематоксилин-эозин, подробное описание в тексте, увеличение x 100.

## **6.2. Патоморфологическая характеристика лёгких, головного мозга, сердца печени, почек, селезёнки и красного костного мозга при позднем ожоговом сепсисе**

При патоморфологическом исследовании почек (рисунок 6.7) у пострадавших с поздним ожоговым сепсисом в них, на фоне изменений, описанных при РОС также наблюдались: рыхлая инфильтрация стромы круглыми клетками и начальные гнилостные изменения. На основании этого можно сделать предположительный вывод, что при позднем ожоговом сепсисе возможно развитие метастатического гнойного нефрита и пиелита, что должно учитываться в ключевых звеньях патогенетической терапии.



Рисунок 6.7 – Микропрепарат ткани почки при позднем ожоговом сепсисе, окрас гематоксилин-эозин, подробное описание в тексте, увеличение x 100.

При патоморфологическом исследовании печени (рисунок 6.8) у пострадавших с поздним ожоговым сепсисом в ней, на фоне изменений, описанных при РОС также наблюдались: умеренная инфильтрация круглыми клетками по ходу портальных трактов, в синусоидах нейтрофильные лейкоциты, по ходу портальных трактов умеренно выраженная полиморфноклеточная инфильтрация. На основании этого можно сделать предположительный вывод, что при позднем ожоговом сепсисе возможно развитие метастатического гнойного гепатита, что должно учитываться в ключевых звеньях патогенетической терапии.



Рисунок 6.8 – Микропрепарат ткани печени при позднем ожоговом сепсисе, окрас гематоксилин-эозин, подробное описание в тексте, увеличение x 100.

При патоморфологическом исследовании селезёнки и красного костного мозга (рисунок 6.9) у пострадавших с поздним ожоговым сепсисом в них, на фоне изменений, описанных при РОС также наблюдались: выраженные очаги миелоидной гиперплазии, гиперплазия ретикулоэндотелия; что может указывать на существенную микробную нагрузку.

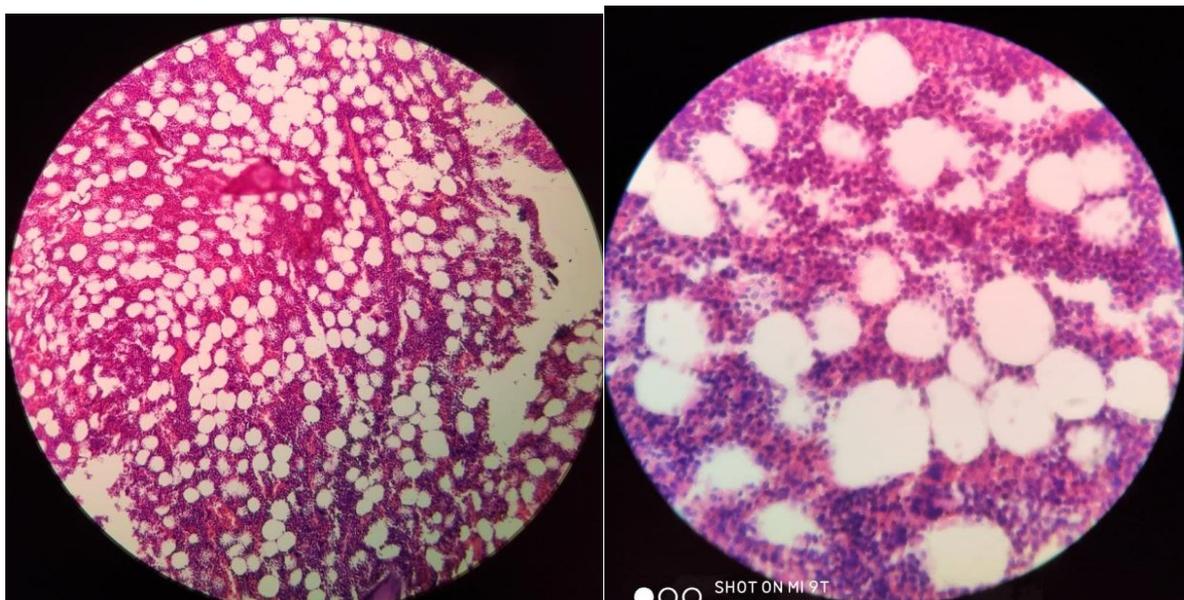


Рисунок 6.9 – Микропрепараты ткани костного мозга при позднем ожоговом сепсисе, окрас гематоксилин-эозин, подробное описание в тексте, увеличение x 100 и x 400.

**Резюме.** Таким образом, на основании проведённого комплексного сравнения патогенеза патогенеза РОС и ПОС можно сделать отчасти смелое предположение, что РОС, особенно развившийся в первые сутки после получения ожоговой травмы, сепсисом, в полной дефиниции этого состояния как таковым не является. Это состояние в современной анестезиологической и реаниматологической практике принято называть синдромом системного воспалительного ответа, *system inflammatory response syndrome* и синдромом эндогенной интоксикации, *endogenous intoxication syndrome*. При данных состояниях на первое место в патогенезе выходят не септикопиемия и интоксикация продуктами жизнедеятельности микроорганизмов (которые в крови на первые сутки могут и не обнаруживаться), а повреждение организма и эндотелия сосудов собственными молекулами организма (гиперреактивность): гиперцитокинемия (цитокиновый шторм), резкое повышение проницаемости сосудистой стенки на фоне эндотелиальной дисфункции, гиперпродукция инфламасом, секвестрация крови, белая

кровопотеря, снижение эффективного ОЦК, МОК, клубочковой фильтрации, иммуннорегуляторный дисбаланс, развитие шоковых органов: лёгких (дистелектазы, эмфиземация), почек (некротический нефроз), печени, головного мозга. Из этого следуют и предлагаемые нами ключевые звенья патогенетической терапии: помимо антибиотико- и инфузионной терапии следует проводить противоцитокиновую и иммуннорегуляторную терапию.

Поздний ожоговый сепсис из полученных нами данных протекал по классической патогенетической схеме, с развитием септикопиемии и очагами гнойных метастазов в различные органы и ткани (гнойная бронхо- и плевропневмония, гнойный менингоэнцефалит, гнойный нефрит, гнойный гепатит) приводящими к последующей выраженной миелоидной гиперплазии костного мозга бедра и гиперплазии ретикулоэндотелия селезенки.

Материалы этой главы нашли своё отражение в следующих публикациях:

1. Антропова О. С. Патоморфологические особенности печени, почек, селезёнки и красного костного мозга при раннем и позднем ожоговом сепсисе / О. С. Антропова, В. В. Шевченко, Л. В. Новикова // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – Том 6, № 4. – С. 7-13 (Автором проведены патоморфологические исследования, анализ и синтез полученных данных, подготовлена в печать статья)
2. Антропова О. С. Патоморфологические особенности лёгких, головного мозга и сердца при раннем и позднем ожоговом сепсисе / О. С. Антропова, В. В. Шевченко, Л. В. Новикова // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2021. – № 3. – С. 26-31 (Автором проведены патоморфологические исследования, анализ и синтез полученных данных, подготовлена в печать статья)

3. Антропова О. С. Патоморфологические особенности раннего и позднего ожогового сепсиса / О. С. Антропова // Университетская клиника. – 2021, приложение. – С. 24

## ГЛАВА VII

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ, МОДЕЛИРУЕМОЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

На седьмом этапе исследования нами были проанализированы данные экспериментов по моделированию ожоговой травмы с 2007 г. по 2013 г. на базе кафедры патологической физиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (сейчас ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО). Основные результаты этих экспериментов и их математический анализ легли в основу написания этого раздела.

#### **7.1. Особенности нарушений гемодинамики при моделировании ожоговой травмы**

Показатели гемодинамики оценивались в начальном периоде ожоговой болезни, в среднем, в течение часа после получения травмы. Это как раз то время, которому уделялось больше всего внимание всеми авторами, так как в этот «золотой» промежуток времени ещё можно повлиять на прогноз и исход ожоговой болезни.

Были исследованы основные показатели, характеризующие центральную, церебральную и периферическую гемодинамику. Центральная гемодинамика: артериальное давление (АД, мм рт. ст.); частота сердечных сокращений (ЧСС, уд. в мин.); сердечный индекс (СИ, мл в мин. / кг); объём циркулирующей крови (ОЦК, л.); центральное венозное давление (ЦВД, мм рт. ст.); минутный объём крови (МОК, мл в мин.); ударный объём крови (УОК, мл); общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, мм рт. ст. / мл в мин.); работа сердца (РС, Вт); объёмная скорость выброса

крови (ОСВ, мл / с); ударный индекс (УИ, мл / кг); удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС, мм рт. ст. • кг / мл в мин.); систолическая мощность левого желудочка сердца (СМЛЖС, Вт). Церебральная гемодинамика: систолический объём мозгового кровотока (СОМК, мл); минутный объём мозгового кровотока (МОМК, мл в мин.); периферическое сопротивление сосудов мозга (ПССМ, мм рт. ст. / мл в мин.); удельное периферическое сопротивление сосудов мозга (УПССМ, мм рт. ст. • кг / мл в мин.); церебральный индекс (ЦИ, мл в мин. / кг); систолический индекс мозгового кровотока (СИМК, мл / кг). Микроциркуляция: диаметр капилляров (мкм), давление в капиллярах (мм рт. ст.), объёмная скорость кровотока (ОСК, мм<sup>3</sup> / с); линейная скорость кровотока (ЛСК, мкм / с).

При моделировании ожогового компонента взрывной шахтной травмы нами были получены следующие показатели центральной, церебральной гемодинамики и микроциркуляции, которые представлены в таблице 7.1.

Таблица 7.1 – Основные показатели центральной, церебральной гемодинамики и микроциркуляции в начальном периоде моделируемой ожоговой травмы

Показатель	Интактные	Несмертельный	Смертельный	$\Delta$ , %
ЧСС, уд. в мин.	435 ± 22,1	519 ± 27,1	518 ± 21,2	+0,1
АД, мм рт. ст.	119 ± 5,8	154 ± 7,9	145 ± 5,6	-8 *
УОК, мл	0,17 ± 0,05	0,13 ± 0,03	0,13 ± 0,03	-0,1
УИ, мл / кг	0,61 ± 0,07	0,5 ± 0,02	0,5 ± 0,02	-0,1
МОК, мл в мин.	75,3 ± 2,5	66,1 ± 3,3	67,5 ± 3,7	+0,8
СИ, мл в мин. / кг	264 ± 13,2	258 ± 11,9 <sup>#</sup>	258 ± 12,1 <sup>#</sup>	-0,1
ОПСС, мм рт. ст. / мл в мин.	1,59 ± 0,4	2,34 ± 0,4	2,15 ± 0,4	-12 *
УПСС, мм рт. ст. • кг / мл в мин.	0,46 ± 0,02	0,6 ± 0,02	0,57 ± 0,01	-6 *
СОМК, мл	0,03 ± 0,002	0,021 ± 0,001	0,021 ± 0,001	-0,1
МОМК, мл в мин.	12,5 ± 0,875	11,5 ± 0,805	11,1 ± 0,777	-2,9
ЦИ, мл в мин. / кг	4710 ± 330	4500 ± 315	4360 ± 305	-2,8
СИМК, мл / кг	10,4 ± 0,728	8,49 ± 0,594	8,27 ± 0,579	-2
ПССМ, мм рт. ст. / мл в мин.	8,8 ± 0,616	12,5 ± 0,875	13,5 ± 0,945	+12 *
УПССМ, мм рт. ст. • кг / мл в мин.	0,022 ± 0,001	0,032 ± 0,001	0,034 ± 0,001	+11 *
Диаметр капил., мкм	24,7 ± 3,2	16,2 ± 5,7	9,3 ± 0,2	-28 *
Давление в капил., мм рт. ст.	35,5 ± 7,6	23 ± 1,4	15,4 ± 0,6	-21 *
ЛСК, мкм / с	314 ± 17,7	271 ± 12,6	222 ± 11,6	-15 *
ОСК, мм <sup>3</sup> / с	1,52 ± 0,8	0,56 ± 0,09	0,15 ± 0,05	-27 *

*Примечания:* за 100 % приняты показатели интактных животных; \* – показатели несмертельного и смертельного исхода ожоговой болезни статистически различимы на уровне значимости  $p < 0,05$ ; # – показатели статистически не различимы от контроля,  $p > 0,05$ .

В целом, и при несмертельном и при смертельном исходе ожоговой травмы имеет место как повышение АД в 1,3 раза и 1,2 раза соответственно, так и ЧСС в 1,19 раза, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$  по сравнению с контрольными величинами. Это указывает на выраженную болевую импульсацию с обожжённых участков кожной поверхности и активацию стрессорной симпато-адреналовой системы. Также ожоговая травма имеет и иммунные особенности, связанные снова же с повреждением кожных покровов и возможными аутоиммунными реакциями, что будет описано полнее. В целом, показатели центрального кровообращения, такие как УОК, УИ и МОК снижаются на 20-25 % статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Резко возрастает ОПСС в 1,47 раза и в 1,35раза

соответственно при несмертельном и смертельном исходе ожоговой травмы. УПСС возрастет в 1,30 раза и в 1,24 раза соответственно, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Характерно отсутствие статистически значимых различий между неблагоприятным и благоприятным исходом ожоговой травмы по большинству показателей центральной гемодинамики.

Церебральная гемодинамика при ожоговой травме претерпевает значительные изменения. Резко снижаются на 25 % СОМК и на 15 % МОМК. На 11-14% снижается ЦИ и на 21-23% СИМК при несмертельном и смертельном исходе ожоговой травмы соответственно, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Резко возрастают ПССМ и УПССМ в 1,41-1,57 раза, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Естественно, в последующем это приведёт к гипоксии головного мозга.

В то же время, статистически значимых различий между неблагоприятным и благоприятным исходом ожоговой травмы мы не наблюдаем, кроме как по показателям ПССМ и УПССМ (в 1,12 раза и в 1,11 раза соответственно, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ ). Что может говорить об их ключевой роли в отягощении течения ожоговой травмы.

Нарушения микроциркуляции – наиболее характерная проблема ожоговой травмы. Но её и сложнее всего изучать. Поэтому, при общем прогнозе смертельного исхода травматической болезни стоит ориентироваться на чувствительные показатели центральной гемодинамики. Для ожогового компонента взрывной шахтной травмы характерно выраженное сужение капилляров в 1,35-1,63 раза при несмертельном и смертельном исходе соответственно, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Снижение эффективного перфузионного давления в капиллярах на 35-57 % при несмертельном и смертельном исходе соответственно, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Снижение ЛСК на 15-30 % при несмертельном и смертельном исходе соответственно, статистически различимо на уровне

$p < 0,05$ . Снижение ОСК на 65-90 % ! при несмертельном и смертельном исходе соответственно, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ .

По разнице микроциркуляторных показателей между благоприятным и неблагоприятным исходом ожоговой травмы (в 1,15-1,28 раза статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ ) отчётливо видно, что именно нарушения микроциркуляции, последующие гипоксические и метаболические проблемы играют ключевую роль в смертельном её исходе, что должно быть отражено в методике прогнозирования смертельного исхода травматической болезни.

## **7.2. Особенности нарушений метаболизма при моделировании ожоговой травмы**

Нарушения метаболизма и изменения биохимических показателей – наиболее популярный раздел изучения патогенеза ожоговой болезни.

Биохимические показатели определялись в плазме крови через три часа после моделирования ожоговой травмы.

Были проанализированы следующие биохимические показатели: калий, ммоль / л; натрий, ммоль / л; кальций, ммоль / л; креатинин, ммоль / л; мочевины, ммоль / л; мочевины к-та, мкмоль / л; глюкоза, ммоль / л; общий белок, г / л; альбумины, г / л; глобулины, г / л;  $\alpha_1$ -глобулины, г / л;  $\alpha_2$ -глобулины, г / л;  $\beta$ -глобулины, г / л;  $\gamma$ -глобулины, г / л; молекулы средней массы (МСМ, Ед. / мл);  $\alpha$ -амилаза, МЕ / л; аспартатаминотрансфераза (АсАТ, МЕ / л); аланинаминотрансфераза (АлАТ, МЕ / л);  $\gamma$ -глутамил-транспептидаза (ГГТП, МЕ / л); креатинфосфокиназа (КФК, МЕ / л); лактатдегидрогеназа (ЛДГ, МЕ / л); щёлочная фосфатаза (ЩФ, МЕ / л); кислая фосфатаза (КФ, МЕ / л), холестерин, ммоль / л; триглицериды, ммоль / л;  $\alpha$ -липопротеиды, ммоль / л;  $\beta$ -липопротеиды, ммоль / л; пре- $\beta$ -липопротеиды,

ммоль / л; малоновый диальдегид (МДА, мкмоль / г); диеновые конъюгаты ненасыщенных жирных кислот (ДК НЖК, Е / мл); билирубин общий, мкмоль / л; лактат, ммоль / л; общие липиды, ммоль / л; РНК-полимераза (РНК-аза, МЕ / л); ДНК-полимераза (ДНК-аза, МЕ / л); катепсин Д, МЕ / л; супероксиддисмутаза (СОД, МЕ / л); каталаза, МЕ / л;  $\alpha$ -токоферол, мкмоль / л; осмолярность плазмы, мосм / л; перекисный гемолиз эритроцитов (ПГЭ, %); С-реактивный белок (СРБ, мг / л); церулоплазмин, мкмоль / л; тропонин, нг / мл; простагландины (P<sub>g</sub>): P<sub>g</sub>F<sub>2 $\alpha$</sub> , нг / мл; P<sub>g</sub>E<sub>2</sub>, нг / мл; P<sub>g</sub>I<sub>2</sub>, нг / мл; циклический аденозинмонофосфат (цАМФ, нмоль / л); циклический гуанозин-монофосфат (цГМФ, нмоль / л); фосфор, ммоль / л; тромбоксан, нг / мл; протромбиновый индекс (ПИ, %); время рекальцификации плазмы (ВРП, с); фибриноген, г / л; толерантность плазмы к гепарину (ТПГ, с); тромботест, единиц; фибринолитическая активность плазмы (ФАП, с).

При моделировании ожоговой травмы были получены следующие показатели, отражающие посттравматический гиперметаболизм, оксидативный стресс и синдром эндогенной интоксикации, таблица 7.2.

Таблица 7.2 – Особенности нарушений метаболизма при моделировании ожоговой травмы

Показатель	Интактные	Несмертельный	Смертельный	$\Delta$ , %
Калий, ммоль / л	4,1 ± 0,287	4,95 ± 0,347	5,97 ± 0,418	+25 *
Натрий, ммоль / л	147 ± 10,3	141 ± 9,90	160 ± 11,2	+12,8 *
Кальций, ммоль / л	2,55 ± 0,179	1,63 ± 0,114	1,22 ± 0,085	-16,1 *
Креатинин, ммоль / л	89,4 ± 6,26	112 ± 7,89	155 ± 10,9	+47,7 *
Мочевина, ммоль / л	7,5 ± 0,525	8,6 ± 0,602	15,6 ± 1,09	+93,3 *
Мочевая кислота, мкмоль / л	210 ± 14,7	295 ± 20,7	372 ± 26,1	+36,8 *
Глюкоза, ммоль / л	4,77 ± 0,334	6,9 ± 0,483	4,5 ± 0,315	-50,4 *
Общий белок, г / л	65,2 ± 4,56	60 ± 4,20	52,3 ± 3,66	-11,8 *
Альбумины, г / л	51,8 ± 3,63	48,7 ± 3,41	45,2 ± 3,16	-6,7 *
Глобулины, г / л	48,2 ± 3,37	50,8 ± 3,56	54,7 ± 3,83	+8,1 *
$\alpha$ 1-глобулины, г / л	5,01 ± 0,351	5,41 ± 0,379	6,6 ± 0,462	+23,7 *
$\alpha$ 2-глобулины, г / л	13,7 ± 0,959	10,7 ± 0,749	7,5 ± 0,525	-23,4 *
$\beta$ -глобулины, г / л	16,4 ± 1,15	12,1 ± 0,847	13,1 ± 0,917	+6,1 *
$\gamma$ -глобулины, г / л	20,4 ± 1,43	24,1 ± 1,69	25,5 ± 1,79	+6,9 *
МСМ, Ед. / мл	0,232 ± 0,016	0,351 ± 0,025	0,531 ± 0,037	+77,6 *
$\alpha$ -амилаза, МЕ / л	44,3 ± 3,10	62,8 ± 4,40	45,9 ± 3,21	-38,2 *
АсАТ, МЕ / л	32,7 ± 2,29	158 ± 11,1	237 ± 16,6	+242 *
АлАТ, МЕ / л	20,1 ± 1,41	100 ± 7,01	151 ± 10,6	+254 *
ГГТП, МЕ / л	48,3 ± 3,38	69,4 ± 4,86	89,3 ± 6,25	+41,2 *
КФК, МЕ / л	497 ± 34,8	1899 ± 133	3500 ± 245	+322 *
ЛДГ, МЕ / л	684 ± 47,9	849 ± 59,4	3800 ± 266	+432 *
ЩФ, МЕ / л	147 ± 10,3	171 ± 12,0	250 ± 17,5	+53,9 *
КФ, МЕ / л	3,01 ± 0,211	3,18 ± 0,223	3,3 ± 0,231	+4 % *
Холестерин, ммоль / л	2,9 ± 0,203	3,77 ± 0,264	1,85 ± 0,130	-66,2 *
Триглицериды, ммоль / л	1,33 ± 0,093	1,33 ± 0,093 #	0,6 ± 0,042	-54,9 *
$\alpha$ -липопротеиды, ммоль / л	25 ± 1,75	31,5 ± 2,21	29 ± 2,03	-10 *
$\beta$ -липопротеиды, ммоль / л	50,1 ± 3,51	54,5 ± 3,82	51 ± 3,57 #	-7 *
пре- $\beta$ -липопротеиды, ммоль / л	22,3 ± 1,56	22 ± 1,54 #	21,1 ± 1,48	-4,1 *
МДА, мкмоль / г	3,4 ± 0,238	3,5 ± 0,245 #	3,9 ± 0,273	+11,8 *
ДК НЖК, Е / мл	0,73 ± 0,051	1,0 ± 0,070	1,6 ± 0,112	+82,2 *
Билирубин общий, мкмоль / л	4,5 ± 0,315	5,8 ± 0,406	12,7 ± 0,889	+153 *

Примечания: за 100 % приняты показатели интактных животных; \* – показатели несмертельного и смертельного исхода ожоговой болезни статистически различимы на уровне значимости  $p < 0,01$ ; # – показатели статистически не различимы от контроля,  $p > 0,05$ .

Как видно из таблицы 7.2 при моделировании ожоговой травмы в начальном периоде развития ожоговой болезни наблюдаются проявления выраженного гиперметаболизма, связанные с деструкцией клеток (гиперкалиемия в 1,21 раза и в 1,46 раза соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,01$ ) и дегидратацией (гипернатриемия в 1,09 раза при смертельном исходе

статистически различимо на уровне  $p < 0,01$ ). При этом, между неблагоприятным и благоприятным исходом по этим показателям присутствует существенная разница в 1,25 раза по калию и в 1,13 раза по натрию, статистически различимо на уровне  $p < 0,01$ . Обращает на себя внимание прогрессирующая гипокальциемия (на 36 % и 52 % соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,01$ ). Наблюдается резкое повышение уровня остаточного азота в крови (креатинин в 1,26 раза и 1,74 раза, мочевины в 1,15 раза и 2,08 раза соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,01$ ), что может свидетельствовать о нарушении эффективной фильтрации и начале развития шоковых почек. Нарушается и пуриновый обмен. Отмечается гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, гиперглобулинемия. Нарастают проявления синдрома эндогенной интоксикации (МСМ увеличиваются 1,51 раза и 2,29 раза, билирубин в 1,29 раза и в 2,82 раза соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,01$ ). Резко повышаются уровни цитозольных ферментов, трансаминаз, альфа-амилазы, развивается оксидативный стресс (ДК НЖК увеличиваются в 1,37 раза и в 2,19 % соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,01$ ).

По всем этим показателям определены существенные различия между неблагоприятным и благоприятным исходом ожоговой болезни, которые могут служить прогностическими критериями смертельного исхода ожоговой травмы. Наиболее лабильными показателями выявились билирубин с приростом в 2,53 раза, АсАТ и АлАТ с приростом в 3,42 раза и 3,54 раза соответственно, КФК и ЛДГ с приростом в 4,22 раза и 5,32 раза соответственно. По нашему мнению именно на изменения этих показателей

следует обращать внимание при диагностике возможного смертельного исхода ожоговой болезни на ранних этапах.

### **7.3. Особенности иммунной реактивности в начальном периоде моделируемой ожоговой травмы**

Основные результаты проведенных экспериментов и математический анализ данных, полученных ранее, легли в основу написания этого раздела.

Иммунологические и микробиологические показатели определялись через три часа после моделирования ожоговой травмы.

Были проанализированы следующие иммунологические и микробиологические показатели: лейкоцитарная формула (общее количество лейкоцитов, Г / л; палочкоядерные нейтрофилы, % и Г / л; сегментоядерные нейтрофилы, % и Г / л; лимфоциты, % и Г / л, моноциты, % и Г / л, эозинофилы, % и Г / л); лимфограмма (CD 3, % и Г / л; CD 4, % и Г / л; CD 8, % и Г / л; CD 16, % и Г / л; CD 20, % и Г / л; CD 25, % и Г / л; CD 95, % и Г / л; HLA-DR, % и Г / л; иммунорегуляторный индекс (ИРИ, CD 4 / CD 8), ед.); иммуноглобулины (Ig) основных классов (А, М, G), г / л; циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), ед.; показатели активности фагоцитоза: фагоцитарный индекс (ФИ), %; фагоцитарное число (ФЧ), ед.; цитокиновый профиль: интерлейкины (IL)-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, фактор некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ), пг / мл; микробные ассоциации, %; микробные тела, %; грибковые ассоциации, %; грибковые тела, %; частота выявления различных микроорганизмов в крови, % (грамположительные и грамотрицательные палочки, грамположительные диплококки, *E. coli*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *N. flavescens*, *Candidae. sp*).

В начальном периоде моделируемой ожоговой травмы были получены следующие обобщённые данные по иммунологическим показателям, которые представлены в таблице 7.3.

Таблица 7.3 – Основные иммунологические показатели в начальном периоде моделируемой ожоговой травмы

Показатель	Интактные	Несмертельный	Смертельный	$\Delta$ , %
Общее к-во лейкоцитов, Г / л	9,72 ± 0,417	11,3 ± 0,514	15,2 ± 0,59	+40 *
Лимфоциты, Г / л	7,42 ± 0,409	10,4 ± 0,624	9,01 ± 0,368	-20 *
CD 3, Г / л	3,8 ± 0,288	3,19 ± 0,171	2,77 ± 0,238	-11 *
CD 4, Г / л	2,24 ± 0,186	2,0 ± 0,115	1,71 ± 0,153	-13 *
CD 8, Г / л	1,5 ± 0,124	1,06 ± 0,068	0,625 ± 0,067	-30 *
CD 16, Г / л	0,889 ± 0,081	0,827 ± 0,081	0,566 ± 0,059	-30 *
CD 20, Г / л	1,65 ± 0,148	2,52 ± 0,182	1,89 ± 0,084	-38 *
ИРИ (CD 4 / CD 8)	1,62 ± 0,169	2,95 ± 0,254	3,83 ± 0,136	+100 *
Ig A, г / л	2,0 ± 0,091	2,16 ± 0,14	1,68 ± 0,106	-24 *
Ig M, г / л	1,44 ± 0,098	1,46 ± 0,102 #	1,62 ± 0,11	+11 *
Ig G, г / л	13,7 ± 1,02	13,2 ± 1,01	10,5 ± 1,1	-19 *
ФИ, %	81,9 ± 8,2	49,7 ± 9,1	92,9 ± 10,2	+43 *
ФЧ, ед.	6,27 ± 0,189	5,84 ± 0,318	4,28 ± 0,358	-25 *
ЦИК, ед. опт. плотн.	20,3 ± 1,3	24,7 ± 1,34	48, 2 ± 5,4	+115 *

*Примечания:* за 100 % приняты показатели интактных животных; \* – показатели смертельного и несмертельного исхода ожоговой болезни статистически различимы на уровне значимости  $p < 0,05$ ; # – показатели статистически не различимы от контроля,  $p > 0,05$ .

При ожоговой травме мы наблюдаем умеренный лейкоцитоз в 1,16 раза и в 1,56 раза соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Реактивный лимфоцитоз в 1,41 раза и 1,21 раза соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Снижение Т-клеточного звена и повышение В-клеточного звена лимфоцитов.

Т-лимфоциты при несмертельном и смертельном исходе снижаются на 11-58 %, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . В-лимфоциты при несмертельном и смертельном исходе повышаются в 1,53 раза и в 1,15 раза соответственно, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Наблюдается снижение количества натуральных киллеров на 7 % и 36 % соответственно

при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Возрастает ИРИ в 1,32 раза и в 2,32 раза соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Что в последующем может отразиться на развитии аутоагрессивных реакций.

Показатели иммуноглобулинов основных классов отражают картину ещё не сформировавшегося цельного гуморального ответа организма. В то же время обращает на себя внимание чрезмерное формирование ЦИК, которые при несмертельном и смертельном исходе повышаются в 1,22 раза и в 2,37 раза соответственно, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Это в последующем может привести к развитию иммунокомплексных васкулитов.

При анализе разницы показателей иммунной реактивности при смертельном и несмертельном исходе ожоговой болезни мы можем обратить внимание на возможные предикторы её смертельного исхода. А именно: общий лейкоцитоз повышается в 1,40 раза, снижается общее количество лимфоцитов на 20 %, как за счёт Т-клеток (на 11-30 %), так за счёт и В-клеток (на 38 %), нарастает ИРИ в два раза, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ .

По показателям иммуноглобулинов основных классов и активности фагоцитоза особых различий между неблагоприятным и благоприятным исходом ожоговой болезни мы не наблюдаем. Однако повышение образования ЦИК в 2,15 раза при смертельном исходе может служить его мощным предиктором, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ .

На рисунке 7.1 наглядно представлена разница обобщённых микробиологических показателей животных с неблагоприятным исходом ожоговой травмы от животных с благоприятным исходом (принята за ноль).

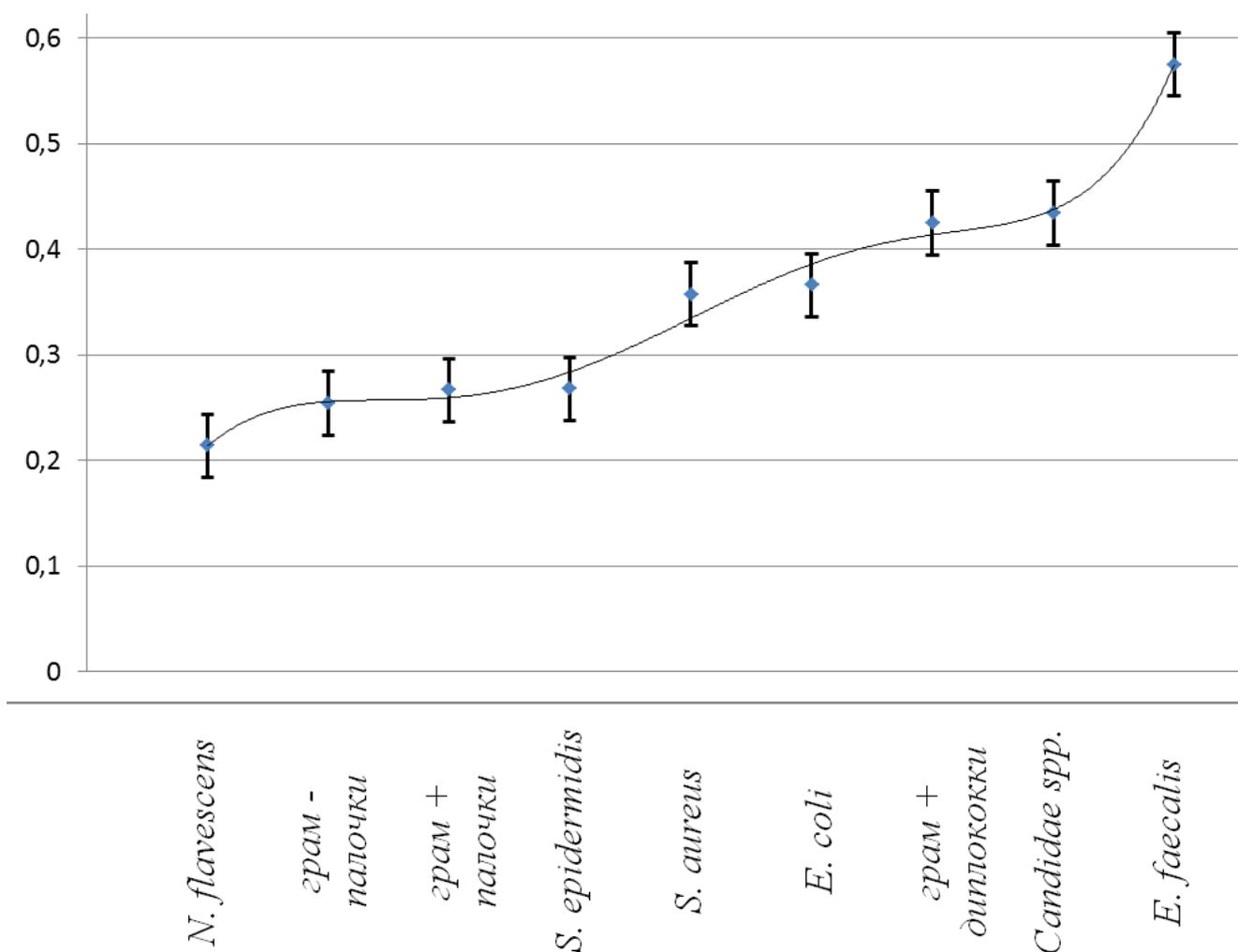


Рисунок 7.1 – Разница обобщённых микробиологических показателей животных со смертельным исходом ожоговой травмы от животных с несмертельным исходом (принята за ноль)

При анализе микробиологических показателей (рисунок 7.1) при смертельном исходе ожоговой травмы обнаружена патологическая транслокация энтеробактерий и грибов *Candidae sp.* из кишечника, а также из слизистых дыхательного тракта (микрококки, стафилококки, нейссерии). Это подтверждает гипотезу о развитии ССВО, а также о срыве гистогематических барьеров при ожоговой травме. Данные микробиологические показатели могут иметь прогностическое и терапевтическое значение.

#### **7.4. Особенности нейроэндокринных нарушений при моделировании ожоговой травмы**

Основные результаты проведенных экспериментов и математический анализ данных, полученных ранее, легли в основу написания этого раздела.

Нейроэндокринные показатели определялись через три часа после моделирования ожоговой травмы.

Были проанализированы следующие нейроэндокринные показатели: тиреотропный гормон (ТТГ, мМЕ / мл); общий тироксин (ТТ<sub>4</sub>, нмоль / л); свободный тироксин (FT<sub>4</sub>, нмоль / л); общий трийодтиронин (ТТ<sub>3</sub>, нмоль / л); свободный трийодтиронин (FT<sub>3</sub>, нмоль / л); тироксин-связывающий глобулин (ТСГ, мг / л); вазопрессин, пмоль / л; соматотропный гормон (СТГ, мкг / л); адренокортикотропный гормон (АКТГ, пмоль / л); кортикостерон, у пострадавших – кортизол, нмоль / л; альдостерон, пмоль / л; активность ренина плазмы (АРП, пмоль / л АИ / л / час); тестостерон, нмоль / л; эстрадиол, нмоль / л; фолликулостимулирующий гормон (ФСГ, нмоль / л); лютеинизирующий гормон (ЛГ, нмоль / л); пролактин, нмоль / л; паратиреоидный гормон (ПТГ, мкг / л); кальцитонин, мкг / л; кортиколиберин, пмоль / л; бета-эндорфин, пмоль / л; лей-энкефалин, пмоль / л; инсулин, пмоль / л; субстанция Р, мкг / л.

В начальном периоде ожоговой травмы были получены следующие обобщённые данные по нейроэндокринным показателям, которые представлены в таблице 7.4.

Таблица 7.4 – Основные нейроэндокринные показатели в начальном периоде ожоговой травмы

Показатель	Интактные	Несмертельный	Смертельный	Δ, %
ТТГ, мМЕ / мл	0,127 ± 0,012	0,165 ± 0,01	0,407 ± 0,017	+59,8 *
Т <sub>4</sub> , нмоль / л	41,3 ± 2,54	60,9 ± 2,71	86,9 ± 5,8	+20,4 *
Т <sub>3</sub> , нмоль / л	2,68 ± 0,124	1,59 ± 0,078	2,28 ± 0,223	+20,3 *
ВП, нмоль / л	20,8 ± 1,46	46,2 ± 3,23	61,4 ± 4,30	+72,9 *
СТГ, мкг / л	1,56 ± 0,047	1,42 ± 0,051	1,1 ± 0,069	-36,8 *
АКТГ, пмоль / л	40,9 ± 1,38	73,2 ± 6,85	82,7 ± 6,53	+19,7 *
Кс, нмоль / л	374 ± 8,08	798 ± 49,4	2618 ± 95,3	+93,5 *
Альдостерон, пмоль / л	1,29 ± 0,09	2,43 ± 0,17	4,19 ± 0,29	+137 *
АРП, АГ / л / час	4,28 ± 0,30	2,79 ± 0,2	3,16 ± 0,22	+8,7 *
ПТГ, мкг / л	51,3 ± 3,59	161 ± 11,3	240 ± 16,8	+154 *
Кальцитонин, мкг / л	24,1 ± 1,69	34,5 ± 2,42	71,6 ± 5,01	+153 *
Кортиколиберин, пмоль / л	12,8 ± 0,9	14,3 ± 1,0	15,7 ± 1,1	+11,2 *
Бета-эндорфин, пмоль / л	35,2 ± 2,46	66,5 ± 4,66	55,3 ± 3,87	-31,6 *

*Примечания:* за 100 % приняты показатели интактных животных; \* – показатели несмертельного и смертельного исхода ожоговой болезни статистически различимы на уровне значимости  $p < 0,01$ .

На примере ожоговой травмы мы видим классическую картину активации стрессорных (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная, гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовая, ренин-ангиотензин-альдостерон-вазопрессиновая и ноцицептивная) и угнетения антистрессорных (гипоталамо-гипофизарно-гонадная и антиноцицептивная) нейроэндокринных регуляторных систем.

Так, уровень ТТГ при смертельном исходе повышается в 1,09 раза, статистически различимо на уровне  $p < 0,01$ . Уровень вазопрессина растёт катастрофично: в 2,22 раза при несмертельном исходе и в 2,95 раза при смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,01$ .

Прослеживается выраженная недостаточность и истощение уровня СТГ на 16 % при несмертельном исходе и на 53 % при смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,01$ . При этом разница между благоприятным и неблагоприятным исходом по уровню СТГ составила 1,37 раза, статистически различимо на уровне  $p < 0,01$ , что

угнетающе скажется на репаративных пластических процессах в организме животного.

Также наблюдается расходование антиноцицептивных механизмов со снижением уровня бета-эндорфинов на 32 % при смертельном исходе ожоговой травмы, статистически различимо на уровне  $p < 0,01$ . Интересен запредельный рост альдостерона в 3,25 раза и кальцитонина в 2,97 раза при смертельном исходе травмы, статистически различимо на уровне  $p < 0,01$ .

**Резюме.** При экспериментальном моделировании ожоговой травмы было получено отсутствие статистически значимых различий между смертельным и несмертельным исходом ожоговой травмы по большинству показателей центральной и церебральной гемодинамики, кроме как по повышению показателей периферического сопротивления сосудов мозга и удельного периферического сопротивления сосудов мозга (в 1,1 раза, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ ). По разнице микроциркуляторных показателей между несмертельным и смертельным исходом ожоговой травмы (в 1,2-1,3 раза статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ ) отчётливо видно, что именно нарушения микроциркуляции, последующие гипоксические и метаболические проблемы играют ключевую роль в смертельном её исходе. Наиболее лабильными биохимическими показателями выявились билирубин с приростом в 2,5 раза, АсАТ и АлАТ с приростом в 3,4 раза и в 3,5 раза соответственно, КФК и ЛДГ с приростом в 4,2 раза и в 4,3 раза соответственно. Общий лейкоцитоз повышается в 1,4 раза, снижается общее количество лимфоцитов на 20 %, как за счёт Т-клеток (на 11-30 %), так за счёт и В-клеток (на 38 %), нарастает иммунорегуляторный индекс в два раза, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . По показателям иммуноглобулинов основных классов и активности фагоцитоза особых различий между смертельным и несмертельным исходом ожоговой болезни мы не наблюдаем. Однако повышение образования циркулирующих

иммунных комплексов в 2,2 раза при смертельном исходе может служить его мощным предиктором, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Уровень тиреотропного гормона при смертельном исходе повышается в 1,1 раза статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Уровень вазопрессина растёт достаточно катастрофично в 2,2 раза при несмертельном исходе и в три раза при смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Прослеживается выраженная недостаточность и истощение уровня соматотропного гормона на 16 % при несмертельном исходе и на 53 % при смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . При этом разница между смертельным и несмертельным исходом по уровню соматотропного гормона составила 1,4 раза, статистически различимо на уровне  $p < 0,01$ , что угнетающе скажется на репаративных пластических процессах в организме животного. Также наблюдается расходование антиноцицептивных механизмов со снижением уровня бета-эндорфинов на 32 % при смертельном исходе ожоговой травмы, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Интересен запредельный рост альдостерона в 3,3 раза и кальцитонина в три раза при смертельном исходе ожоговой травмы, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . По нашему мнению именно на изменения описанных показателей следует обращать внимание при диагностике возможного смертельного исхода ожоговой болезни на ранних этапах.

*Материалы этой главы нашли своё отражение в следующих публикациях:*

1. Антропова О. С. Особенности патогенеза и саногенеза ожоговой болезни (метаанализ проблемы) / Антропова О. С., Стрельченко Ю. И. // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2021. – № 1. – С. 37-40 (Автором проведены математические расчёты, анализ и синтез полученных данных, подготовлена в печать статья)

2. Антропова О. С. Комплексное сравнение особенностей патогенеза и саногенеза начального периода травматической болезни у экспериментальных животных при различных видах травм / Антропова О. С., Стрельченко Ю. И. // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2021. – № 2. – С. 16-19 *(Автором проведены математические расчёты, анализ и синтез полученных данных, подготовлена в печать статья)*
3. Антропова О. С. Особенности патогенеза и саногенеза начального периода травматической болезни у экспериментальных животных при различных видах травм / Антропова О. С., Стрельченко Ю. И. // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2020. – № 4. – С. 38-42 *(Автором проведены математические расчёты, анализ и синтез полученных данных, подготовлена в печать статья)*

**ГЛАВА VIII**  
**МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СМЕРТЕЛЬНОГО ИСХОДА**  
**ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ. МОДЕЛЬ**  
**ЭКСТРАПОЛЯЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ**  
**НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА**

**8.1. Модель прогнозирования смертельного исхода ожоговой болезни у экспериментальных животных**

На восьмом этапе, путём математического анализа нами определены адаптивные и дезадаптивные границы отклонений от контрольных цифр и рассчитаны коэффициенты несмертельного и смертельного исхода ожоговой болезни, а также коэффициенты отягощения для 76 гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей у экспериментальных животных, таблица 8.1. Коэффициенты отягощения показывают, во сколько раз показатели смертельного исхода ожоговой болезни отличаются от показателей несмертельного исхода у экспериментальных животных.

Данные коэффициенты могут быть полезны, если экспериментатору нужно спрогнозировать, насколько показатели, полученные при моделировании ожоговой травмы, будут отличаться от контрольных величин при смертельном её течении. Например, в эксперименте получено, что МОК у экспериментального животного составил 0,9 по сравнению с группой контроля, что укладывается в показатели несмертельного исхода ожоговой болезни. Коэффициент отягощения для МОК равен 0,897. Таким образом, можно спрогнозировать, что при снижении МОК у данного экспериментального животного до уровня  $(0,9 \times 0,897) = 0,807$  мы можем ожидать смертельный исход ожоговой травмы.

Таблица 8.1 – Коэффициенты несмертельного и смертельного исхода ожоговой болезни, коэффициенты отягощения для всех гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей

Показатель	К <sub>несмерт.</sub>	К <sub>смерт.</sub>	К <sub>отягощ.</sub>	Показатель	К <sub>несмерт.</sub>	К <sub>смерт.</sub>	К <sub>отягощ.</sub>
ЧСС	1,19	1,19	1,00	Калий	1,21	1,46	1,21
АД	1,29	1,21	0,94	Натрий	0,962	1,09	1,13
УОК	0,765	0,765	1,00	Кальций	0,639	0,478	0,75
УИ	0,82	0,82	1,00	Креатинин	1,26	1,74	1,38
МОК	0,879	0,897	1,02	Мочевина	1,15	2,08	1,81
СИ	0,977	0,976	1,00	Мочевая кислота	1,41	1,77	1,26
ОПСС	1,47	1,35	0,92	Глюкоза	1,45	0,943	0,65
УПСС	1,30	1,24	0,95	Общий белок	0,920	0,802	0,87
СОМК	0,75	0,75	1,00	Альбумины	0,940	0,873	0,93
МОМК	0,862	0,833	0,97	Глобулины	1,05	1,14	1,09
ЦИ	0,891	0,863	0,97	$\alpha$ 1-глобулины	1,08	1,32	1,22
СИМК	0,786	0,766	0,97	$\alpha$ 2-глобулины	0,781	0,547	0,70
ПССМ	1,45	1,57	1,08	$\beta$ -глобулины	0,738	0,799	1,08
УПССМ	1,41	1,52	1,08	$\gamma$ -глобулины	1,18	1,25	1,06
Диаметр капил.	0,656	0,377	0,57	МСМ	1,51	2,29	1,52
Давление в капил.	0,648	0,434	0,67	$\alpha$ -амилаза	1,42	1,04	0,73
ЛСК	0,862	0,708	0,82	АсАТ	4,84	7,26	1,50
ОСК	0,368	0,099	0,27	АлАТ	4,98	7,52	1,51
Общее к-во лейкоцитов	1,16	1,56	1,34	ГГТП	1,44	1,85	1,28
Лимфоциты	1,41	1,21	0,86	КФК	3,82	7,04	1,84
CD 3	0,839	0,729	0,87	ЛДГ	1,24	5,56	4,48
CD 4	0,891	0,764	0,86	ЩФ	1,16	1,70	1,47
CD 8	0,71	0,417	0,59	КФ	1,06	1,10	1,04
CD 16	0,931	0,637	0,68	Холестерин	1,30	0,638	0,49
CD 20	1,53	1,15	0,75	Триглицериды	1,00	0,451	0,45
ИРИ (CD 4 / CD 8)	1,32	2,32	1,76	$\alpha$ -липопротеиды	1,26	1,16	0,92
Ig A	1,08	0,837	0,78	$\beta$ -липопротеиды	1,09	1,02	0,94
Ig M	1,01	1,12	1,11	пре- $\beta$ -липопротеиды	0,987	0,946	0,96
Ig G	0,959	0,765	0,80	МДА	1,03	1,15	1,12
ФИ	0,497	0,929	1,87	ДК НЖК	1,37	2,19	1,60
ФЧ	0,932	0,683	0,73	Билирубин общий	1,29	2,82	2,19
ЦИК	1,22	2,37	1,94	ТТГ	0,496	1,09	2,20
Альдостерон	1,88	3,25	1,73	T <sub>4</sub>	0,620	0,824	1,33
АРП	0,652	0,739	1,13	T <sub>3</sub>	0,434	0,636	1,47
ПТГ	3,13	4,67	1,49	ВП	2,22	2,95	1,33
Кальцитонин	1,43	2,97	2,08	СТГ	0,838	0,470	0,56
Кортиколиберин	1,12	1,23	1,10	АКТГ	1,54	1,74	1,13
Бета-эндорфин	1,89	1,57	0,83	Кс	3,26	4,19	1,29

Естественно, по уровню всего одного показателя судить о прогнозе и исходе ожоговой болезни немыслимо. Поэтому методом полиномиальной аппроксимации и интерполяции нами получен новый способ прогнозирования смертельного исхода ожоговой болезни у экспериментальных животных, основанный на том, что полученные экспериментальные данные (от 10 до 76 показателей) заносятся в специально разработанную нами таблицу Microsoft Excel, где калькулятор по встроенной формуле автоматически рассчитывает процент смертельного исхода травматической болезни, рисунок 8.1.

$$\%_{\text{(неблаг)}} = \overline{\{X(i) \div \text{control}(i) \times k_{\text{смерт.}}(i)\}} * 100$$
, где  $X(i)$  – исследуемый показатель,  $\text{control}(i)$  – контрольное значение исследуемого показателя,  $k_{\text{неблаг}}(i)$  – дезадаптивный коэффициент смертельного исхода травмы для исследуемого показателя.

Показатели	Единицы	Данные, полученные в эксперименте	Контрольные величины	<b>РЕЗУЛЬТАТ</b>	<b>64 %</b>
<b>ВИТАЛЬНЫЕ</b>				<b>возможен благоприятный</b>	
АД	мм рт. ст.	<b>55</b>	110	<b>исход</b>	<b>≤ 50 %</b>
ЧСС	уд. в мин.	<b>900</b>	450		
УОК	мл	<b>0,08</b>	0,17	<b>возможен НЕблагоприятный</b>	
МОК	мл / мин.	<b>35</b>	75	<b>исход</b>	<b>≥ 50 %</b>
ОЦК	мл	<b>10</b>	20		
Натрий	ммоль / л	<b>90</b>	140	<b>крайне НЕблагоприятный</b>	<b>≥ 100 %</b>
Калий	ммоль / л	<b>10</b>	5	<b>прогноз</b>	
Билирубин	мкмоль / л	<b>50</b>	10		
АсАТ	МЕ / л	<b>60</b>	10		
АлАТ	МЕ / л	<b>100</b>	10		
Нейтрофилы п / я	Г / л	<b>1</b>	0,1		
Нейтрофилы с / я	Г / л	<b>15</b>	2		
Лимфоциты общ.	Г / л	<b>10</b>	5		
T <sub>4</sub>	нмоль / л	<b>75</b>	75		
T <sub>3</sub>	нмоль / л	<b>1,5</b>	1,5		
Кортикостерон	нмоль / л	<b>350</b>	350		
<b>Рекомендуемые</b>					
ОПСС	усл. ед. (мм рт)	<b>1,5</b>	1,5		
ЛДГ	МЕ / л	<b>680</b>	680		
ГГТП	МЕ / л	<b>20</b>	20		
КФК	МЕ / л	<b>500</b>	500		
α-амилаза	МЕ / л	<b>40</b>	40		
КФ	МЕ / л	<b>3</b>	3		
РНК-за	МЕ / л	<b>0,35</b>	0,35		
ДНК-за	МЕ / л	<b>0,2</b>	0,2		
ДК НЖК	Е / мл	<b>0,75</b>	0,75		
Тропонин	нг / мл	<b>0,25</b>	0,25		
PgF <sub>2α</sub>	нг / мл	<b>315</b>	315		
CD 4	Г / л	<b>2,25</b>	2,25		
CD 20	Г / л	<b>1,65</b>	1,65		
ИРИ	ед.	<b>1,8</b>	1,8		
IL-1β	пкг / мл	<b>25</b>	25		

Рисунок 8.1 – Общий вид калькулятора «Способ прогнозирования смертельного исхода ожоговой болезни у животных»

В выделенный столбец экспериментатор заносит показатели, полученные у лабораторного животного в эксперименте. Если какой-либо показатель получить не удалось, его опускают, или на усмотрение экспериментатора вносят его референтное значение. Калькулятор по специальной формуле автоматически и моментально рассчитывает: насколько данные, полученные в эксперименте, соответствуют данным смертельного исхода ожоговой травмы в %. Сами расчёты для удобства скрыты, но для экспериментатора справа автоматически и моментально высвечиваются интересующие его результаты, которые выделены жёлтым цветом на красном фоне.

## 8.2. Модель экстраполяции экспериментальных данных на организм человека

Для более глубокого и объективного понимания патогенеза и саногенеза начального периода ожоговой болезни нам представилось необходимым изучить особенности и отличия данных, полученных у лабораторных животных в эксперименте от аналогичных показателей, полученных у пострадавших в клинике.

На основании математического анализа нами получен 41 поправочный коэффициент для несмертельного и смертельного исхода ожоговой болезни. Они показывают, во сколько раз показатели у пострадавших отличаются от аналогичных показателей экспериментальных животных, таблица 8.2. Эти коэффициенты могут быть полезны для интерпретации результатов, полученных в эксперименте на организм человека. Например, в эксперименте получено снижение УОК до 0,81 по отношению к группе контроля. Эти цифры соответствуют несмертельному исходу ожоговой болезни, поправочный коэффициент в нашем случае равняется 0,965, то есть у человека можно прогнозировать снижение УОК до  $(0,81 \times 0,965) = 0,782$ , что также укладывается в рамки несмертельного исхода. Если же мы хотим узнать уровень снижения УОК, при котором прогнозируется смертельный исход, нам нужно полученную цифру 0,782 умножить на коэффициент отягощения для пострадавших, который равен 0,661 и получим  $(0,782 \times 0,661) = 0,517$ . То есть, у пострадавших при снижении УОК в два раза можно прогнозировать смертельный исход травматической болезни.

Таблица 8.2 – Поправочные коэффициенты несмертельного и смертельного исхода травматической болезни

Показатель	К <sub>поправ.</sub> благопр.	К <sub>поправ.</sub> неблагопр.	Показатель	К <sub>поправ.</sub> благопр.	К <sub>поправ.</sub> неблагопр.
АД	1,19 *	0,605 *	Нейтр. с / я	0,971 *	1,21 *
ЧСС	1,21 *	1,53 *	Лимф. общ.	0,851 *	0,738 *
ОПСС	0,601 *	1,39 *	CD 4	0,764 *	0,818 *
УОК	0,965 *	0,811 *	CD 20	0,606 *	0,741 *
МОК	1,88 *	1,36 *	ИРИ	0,424 *	0,438 *
ОЦК	0,845 *	0,906 *	IL-1 $\beta$	2,21 *	1,24 *
Натрий	0,9 *	0,979 *	IL-2	0,806 *	0,392 *
Калий	0,984 *	0,865 *	IL-6	1,02 *	0,591 *
Билирубин	0,474 *	1,07 *	IL-8	0,346 *	0,205 *
АсАТ	0,912 *	1,15 *	TNF- $\alpha$	0,705 *	0,424 *
АлАТ	0,968 *	0,931 *	Ig A	0,981 *	0,943 *
ЛДГ	1,66 *	0,895 *	Ig M	0,943 *	0,756 *
ГГТП	0,543 *	1,55 *	Ig G	0,728 *	0,584 *
КФК	0,997	1,16 *	ФИ	1,11 *	0,943 *
$\alpha$ -амилаза	0,992	5,19 *	ФЧ	0,835 *	0,666 *
КФ	0,675 *	1,05 *	ТТГ	0,576 *	0,17 *
РНК-за	0,767 *	1,03 *	T <sub>4</sub>	1,44 *	0,698 *
ДНК-за	0,624 *	0,563 *	T <sub>3</sub>	1,22 *	0,784 *
ДК НЖК	0,682 *	0,568 *	ТСГ	1,33 *	1,05 *
PgF2 $\alpha$	0,516 *	0,766 *	Кортикостерон	1,08 *	0,854 *
Нейтр. п / я	1,48 *	0,895 *			

*Примечания:* за единицу приняты показатели, полученные в эксперименте.

\* – статистически различимо от показателей экспериментальных животных,  $p < 0,001$ .

Между данными гемодинамики, полученными у лабораторных животных в эксперименте и аналогичными показателями, полученными у пострадавших в клинике, как при несмертельном, так и при смертельном исходе ожоговой болезни существуют статистически значимые различия,  $p < 0,001$ .

Возможно, это связано с массой и площадью поверхности тела мелких лабораторных животных (крыс), различной ЧСС и различными нейроиммунноэндокринными механизмами регуляции сосудистого тонуса.

У пострадавших при смертельном исходе ожоговой болезни наблюдается выраженное падение АД (0,6) и увеличение ЧСС (1,53) (шоковый индекс Альговера), по сравнению с экспериментальными животными. Возможно, это связано с запоздавшей доставкой пострадавших в стационар и развитием торпидной фазы шока, а также некорректным определением истинного времени получения ожоговой травмы.

Высокое ОПСС (1,39) при смертельном исходе ожоговой травмы у пострадавших может указывать на атеросклеротически скомпрометированную сердечно-сосудистую систему, что является предиктором смертельного исхода травматической болезни, и, естественно, не характерно для экспериментальных животных.

Повышение МОК скорее всего реализуется за счёт повышения ЧСС, в то же время падение насосной функции сердца (УОК, 0,81) у пострадавших снова же говорит об отягощённом сердечном анамнезе, что является предиктором смертельного исхода ожоговой болезни.

Между биохимическими данными, полученными у лабораторных животных в эксперименте и аналогичными показателями, полученными у пострадавших в клинике, как при несмертельном, так и при смертельном исходе ожоговой болезни существуют статистически значимые различия,  $p < 0,001$ .

Особенно обращают на себя внимание при смертельном исходе ожоговой травмы у пострадавших такие ферменты, как ГГТП (1,55), как маркер алкогольного поражения печени и альфа-амилаза (5,19), как маркер алкогольного поражения поджелудочной железы, что является предиктором смертельного исхода ожоговой болезни. Естественно у лабораторных животных такого отягощённого анамнеза мы не наблюдаем.

Между иммунологическими данными, полученными у лабораторных животных в эксперименте и аналогичными показателями, полученными у

пострадавших в клинике, как при несмертельном, так и при смертельном исходе ожоговой болезни существуют статистически значимые различия,  $p < 0,001$ .

У пострадавших, как при несмертельном, так и при смертельном исходе ожоговой болезни хочется отметить ложную лимфопению, связанную с иммунологическими особенностями крыс. Интересен сниженный у пострадавших ИРИ (0,4), что, возможно, может говорить про преобладание у пострадавших регуляторных Т-лимфоцитов, по сравнению с крысами.

Между уровнями цитокинов, полученными у лабораторных животных в эксперименте и аналогичными показателями, полученными у пострадавших в клинике, как при несмертельном, так и при смертельном исходе ожоговой болезни получены наибольшие разбросы,  $p < 0,001$ .

У пострадавших статистически и математически значимо выше уровни IL-1 (2,21-1,24) и ниже уровни других цитокинов, как при несмертельном, так и при смертельном исходе,  $p < 0,001$ . Скорее всего, это связано с различными молекулярно-генетическими нейроиммунноэндокринными механизмами патогенеза и саногенеза ожоговой болезни.

Между нейроэндокринными данными, полученными у лабораторных животных в эксперименте и аналогичными показателями, полученными у пострадавших в клинике, как при несмертельном, так и при смертельном исходе ожоговой болезни существуют статистически значимые различия,  $p < 0,001$ .

Уровни ТТГ (0,57-0,17) у пострадавших, в целом, статистически и математически существенно ниже, чем у лабораторных животных, как при несмертельном, так и при смертельном исходе ожоговой болезни,  $p < 0,001$ . Интересна разнонаправленная динамика изменения нейроэндокринных показателей при несмертельном и смертельном исходе ожоговой болезни у пострадавших.

Методом полиномиальной аппроксимации и экстраполяции нами получен уникальный способ конвертации показателей, полученных в эксперименте, на организм человека, основанный на том, что экспериментальные данные (до 40 показателей) заносятся в специально разработанную нами таблицу Microsoft Excel, где калькулятор по встроенной формуле автоматически и моментально рассчитывает показатели, прогнозируемые у пострадавших, при несмертельном и смертельном исходе ожоговой болезни, рисунок 8.2.

$X_{\text{челов}} = [X(i) / \text{control}(i)] \times k_{\text{поправ}}(i)$ , где  $X(i)$  – исследуемый показатель у животного,  $\text{control}(i)$  – контрольное значение исследуемого показателя у животного,  $k_{\text{поправ}}(i)$  – поправочный коэффициент для исследуемого показателя.

Показатели	Полученные данные	Контрольные величины	Прогнозируемые цифры у человека при благоприятном исходе	Прогнозируемые цифры у человека при неблагоприятн
АД	110	110	131	67
ЧСС	450	450	85	107
ОПСС	1,5	1,5	13	31
УОК	0,17	0,17	68	57
МОК	75	75	9,4	6,8
ОПК	20	20	4,2	4,5
Натрий	140	140	126	137
Калий	5	5	4,9	4,3
Билирубин	10	10	4,7	11
АсАТ	10	10	9,1	12
АлАТ	10	10	9,7	9,3
ЛДГ	680	680	830	448
ГГТЩ	20	20	11	31
КФК	500	500	150	174
$\alpha$ -амилаза	40	40	40	208
КФ	3	3	2,7	4,2
РНК-за	0,35	0,35	0,27	0,36
ЛНК-за	0,2	0,2	0,12	0,11
ЛК НЖК	0,75	0,75	0,51	0,43
RgF <sub>2e</sub>	315	315	155	230
Нейтр. п / я	0,1	0,1	0,37	0,22
Нейтр. с / я	2	2	2,9	3,63
Лимф. общ.	5	5	1,1	0,92
CD 4	2,25	2,25	0,57	0,61
CD 20	1,65	1,65	0,15	0,19
ИРИ	1,8	1,8	0,76	0,79
IL-1 $\beta$	25	25	44	25
IL-2	13	13	12	5,9
IL-6	9	9	15	8,9
IL-8	8	8	6,9	4,1
TNF- $\alpha$	35	35	18	11
Ig A	1,6	1,6	2,9	2,8
Ig M	1,4	1,4	1,9	1,5
Ig G	14	14	11	8,8

Рисунок 8.2 – Общий вид калькулятора «Конвертер экспериментальных данных на организм человека»

В первую колонку экспериментатор вводит показатели, полученные в эксперименте. Затем калькулятор по встроенной формуле автоматически и моментально рассчитывает показатели, прогнозируемые у пострадавших, при несмертельном (третья колонка) и смертельном (четвёртая колонка) исходе травматической болезни. Сами расчёты для удобства опущены.

**Резюме.** Для более глубокого и объективного понимания патогенеза и саногенеза начального периода ожоговой болезни нам представилось необходимым изучить особенности и отличия данных, полученных у лабораторных животных в эксперименте от аналогичных показателей, полученных у пострадавших в клинике.

Так, у пострадавших при смертельном исходе ожоговой болезни наблюдается выраженное падение АД (0,6) и увеличение ЧСС (1,53) (шоковый индекс Альговера), по сравнению с экспериментальными животными. Возможно, это связано с запоздавшей доставкой пострадавших в стационар и развитием торпидной фазы шока, а также некорректным определением истинного времени получения травмы. Возможно, это связано с массой и площадью поверхности тела мелких лабораторных животных (крыс), различной ЧСС и различными нейроиммунноэндокринными механизмами регуляции сосудистого тонуса. Высокое ОПСС (1,39) при смертельном исходе ожоговой травмы у пострадавших может указывать на атеросклеротически скомпрометированную сердечно-сосудистую систему, что является предиктором смертельного исхода ожоговой болезни, и, естественно, не характерно для экспериментальных животных. Повышение МОК скорее всего реализуется за счёт повышения ЧСС, в то же время падение насосной функции сердца (УОК, 0,81) у пострадавших снова же говорит об отягощённом сердечном анамнезе, что является предиктором смертельного исхода ожоговой болезни.

Обращают на себя внимание при смертельном исходе ожоговой травмы у пострадавших такие ферменты, как ГГТП (1,55), как маркер алкогольного поражения печени и альфа-амилаза (5,19), как маркер алкогольного поражения поджелудочной железы, что является предиктором смертельного исхода ожоговой болезни. Естественно у лабораторных животных такого отягощённого анамнеза мы не наблюдаем.

У пострадавших, как при несмертельном, так и при смертельном исходе ожоговой болезни хочется отметить ложную лимфопению, связанную с иммунологическими особенностями крыс. Интересен сниженный у пострадавших ИРИ (0,4), что, возможно, может говорить про преобладание у пострадавших регуляторных Т-лимфоцитов, по сравнению с крысами. У пострадавших статистически и математически значимо выше уровни IL-1 (2,21-1,24) и ниже уровни других цитокинов, как при несмертельном, так и при смертельном исходе,  $p < 0,001$ . Скорее всего, это связано с различными молекулярно-генетическими нейроиммунноэндокринными механизмами патогенеза и саногенеза ожоговой болезни.

Уровни ТТГ (0,57-0,17) у пострадавших, в целом, статистически и математически существенно ниже, чем у лабораторных животных, как при несмертельном, так и при смертельном исходе,  $p < 0,001$ . Интересна разнонаправленная динамика изменения нейроэндокринных показателей при несмертельном и смертельном исходе у пострадавших.

Методом полиномиальной аппроксимации и экстраполяции нами получен уникальный способ конвертации показателей, полученных в эксперименте, на организм человека, основанный на том, что экспериментальные данные (до 40 показателей) заносятся в специально разработанную нами таблицу Microsoft Excel, где калькулятор по встроенным формулам автоматически и моментально рассчитывает показатели,

прогнозируемые у пострадавших, при несмертельном и смертельном исходе ожоговой болезни.

Полученные результаты математического анализа убедительно говорят, что данные, которые получены в эксперименте на мелких лабораторных животных (крысах) следует с большой осторожностью переносить на реальные обстоятельства развития ожоговой болезни.

Материалы этой главы нашли своё отражение в следующих публикациях:

1. Антропова О. С. Способ экстраполирования экспериментальных данных на организм человека / Антропова О. С., Стрельченко Ю. И. // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. – Том 26, № 3. – С. 297-300 *(Автором проведен математический анализ, синтез полученных данных, разработан способ, подготовлена в печать статья)*
2. Антропова О. С. Способ прогнозирования исхода ожоговой болезни у экспериментальных животных / О. С. Антропова, Ю. И. Стрельченко // Университетская клиника. – 2020. – № 4 (37). – С. 84-90 *(Автором проведены математические расчёты, подготовлена в печать статья)*
3. Антропова О. С. Модель прогнозирования неблагоприятного исхода травматической болезни у экспериментальных животных / Антропова О. С., Стрельченко Ю. И. // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Том 30, № 1. – С. 32-37 *(Автором проведены математические расчёты, подготовлена в печать статья)*
4. Антропова О. С. Новый способ прогнозирования исхода травмы / Антропова О. С., Стрельченко Ю.И. // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине : Сборник статей Всероссийской школы-семинара. – Саратов, 2020. – С. 85-89

5. Рационализаторское предложение № 6400 «Способ прогнозирования неблагоприятного исхода травмы у лабораторных животных» / Стрельченко Ю. И., Антропова О. С., Линчевская Л. П., Бондаренко Н. Н.
6. Рационализаторское предложение № 6399 «Способ прогнозирования исхода травмы» / Стрельченко Ю. И., Антропова О. С., Пищулина С. В., Михайлова Т. И.
7. Рационализаторское предложение № 6401 «Способ преобразования данных, полученных в эксперименте, в показатели, прогнозируемые у человека» / Стрельченко Ю. И., Антропова О. С., Фабер А. И., Есаулов А. Д.

## ГЛАВА IX

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОЖГОВОЙ ТРАВМЫ

Оптимальным подходом к лечению ожоговой болезни является одномоментная и окончательная ликвидация всех имеющихся повреждений. Однако, у ряда пострадавших тяжесть состояния, длительность оперативного вмешательства, скорость и этапность доставки в специализированный центр, могут превысить функциональные возможности организма. Кроме того, окончательное, исчерпывающее восстановление поврежденных органов и структур на операционном столе могут привести к развитию тяжелых послеоперационных осложнений как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде [11, 158, 235].

«Damage control surgery» – это запрограммированная многоэтапная хирургическая тактика, направленная на предупреждение развития неблагоприятного исхода ранений и ожогов путем сокращения объема первого оперативного вмешательства и смещения окончательного восстановления поврежденных органов до стабилизации состояния пострадавшего [33, 31, 32].

По данным литературы, хирургическая тактика «damage control surgery» применяется у пострадавших, которые при поступлении в специализированный центр находятся на пределе физиологических компенсаторных функций организма [6, 117, 158, 157]. При этом, в том числе и в ожоговом центре ИНВХ, выполнялись три этапа данной тактики: 1 этап – временная или окончательная остановка кровотечения, временное закрытие ран; 2 этап – интенсивная терапия до стабилизации основных жизненно важных функций организма; 3 этап – повторное оперативное вмешательство, направленное на коррекцию всех выявленных повреждений.

Нами были выделены наиболее важные критерии для применения «damage control surgery» по жизненным показаниям:

- повреждение крупных магистральных сосудов;
- наличие обширного глубокого ожога;
- тяжелые сопутствующие повреждения органов и систем при сочетанной и комбинированной травме (переломы костей черепа, таза, мультиорганные повреждения внутренних органов;
- нестабильная гемодинамика, требующая инфузионной поддержки;
- электрическая нестабильность миокарда;
- планируемое длительное оперативное вмешательство (более 90 минут).

После выполнения первого этапа, т. е. ликвидации непосредственной угрозы жизни пациента, проводился второй этап, включающий в себя проведение интенсивной терапии [196].

Основное место в интенсивной патогенетической терапии занимала инфузионная терапия. Главные принципы раннего инфузионного лечения пациентов – это как можно более быстрое восстановление значительных потерь воды, белка и электролитов и ОЦК [295, 338, 342, 23, 55, 76].

Расчет трансфузионно-инфузионной терапии проводился по формуле: в первые 24 часа: 5000 мл в сутки + раствор Рингера 2000 мл в сутки. Половина от рассчитанного количества вводилась на протяжении первых восьми часов со времени травмы и последняя половина вводилась в следующие 16 часов. Это являлось только компенсацией фактических потребностей, которая должна быть привязанная к адекватному диурезу (0,5-1 мл / кг / час).

Соблюдалось правило четырех катетеров: катетер в центральной вене (или в 1-2 периферических венах), мочевого катетер, гастральный (энтеральный) зонд, катетер в носоглотке для оксигенотерапии (или кислородная маска).

Проводился постоянный мониторинг четырех основных показателей гемодинамики: АД, ЧСС, ЦВД, почасового диуреза. Поддерживали эти показатели на следующем уровне: систолическое АД – 90-130 мм. рт. ст., ЦВД – 40-60 мм. вод. ст., диурез (без стимуляции) – не менее чем 50 мл / час, ЧСС – не более 100 в минуту. Восстановление ОЦК проводилось в максимально короткий срок. Для этого с момента поступления вводили быстрое (иногда – струйное) внутривенное введение жидкости до достижения положительных значений ЦВД.

Велось определение уровня гипоксии (чрезкожная пульсоксиметрия, показатели газов артериальной крови, транспорта кислорода) на фоне мониторинга ОЦК, При относительно слабом оснащении ожогового центра ИНВХ аппаратурой для такого мониторинга, оптимальным вариантом оценки этих важнейших течения считали постоянное динамическое наблюдение за АД, ЦВД, пульсом, почасовым диурезом, показателями центральной температуры.

Начиная с восьмого часа после травмы, в патогенетическую терапию включали нативные коллоиды. Оптимальным соотношением между коллоидными и безколлоидными растворами является соотношение 1 : 4, то есть на 1 л растворов, которые переливаются, 250 мл приходилось на нативные синтетические коллоидные растворы (плазма, 10-20 % раствор альбумина, растворы крахмала, декстрана, желатины и др.).

Важнейшей составляющей комплексной патогенетической терапии являлась антибиотикотерапия. Предпочтение отдавалось назначению полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов 2-4 поколений, фторхинолов. В случаях, когда рана была обильно загрязнена (ожоговый струп, обрывки одежды в ране, инородные предметы и т.д.), считали целесообразным назначение антибиотиков резерва – ванкомицина, цефепима, меропенема, тиенама.

При развитии явлений декомпенсации сердечно-сосудистой системы, нарушений сердечного ритма с помощью средств инотропной поддержки (дофамина, допамина, добутрекса или их аналогов), антиаритмических препаратов (бета-блокаторов и др.), создавали нормальные условия для работы сердца и проведения в полном объеме инфузионно-трансфузионной терапии для быстреего восстановления ОЦК и ликвидации системной гипоксии.

Инфузионная терапия дополнялась гастроэнтеральным введением жидкостей при отсутствии у пострадавших диспепсических явлений.

В первые часы после ожоговой травмы старались не добиваться искусственной быстрой нормализации КЩС, чтобы не ликвидировать защитную реакцию организма. Коррекция КЩС раствором бикарбоната натрия проводилась только при значениях рН менее 7,2.

Энтеральное питание начинали в пределах 6-12 часов, внутривенное введение жидкости уменьшали, как только возрастало тонкокишечное всасывание. После 48 часов потребности в жидкости обеспечивали обеспечить через зонд.

Важное значение придавали назначению глюкокортикоидных препаратов. С первых часов терапии в / в вводили 4-8 мг дексаметазона 2-4 раза в сутки (или преднизолон, гидрокортизон в соответствующих дозах).

С целью коррекции свертывающей системы крови, вводили гепарин (или фракционированные гепарины) с антиагрегантными препаратами по схеме: 5 тыс. ЕД гепарина через четыре часа. В качестве антиагрегантных препаратов также использовали пентоксифиллин, дипиридамо́л, никотиновую кислоту. С этой же целью используют в небольших количествах низкомолекулярные декстраны, растворы сорбита, маннита.

Для подавления чрезмерного протеолиза применяли контрикал и подобные препараты. Для профилактики стрессовых эрозий и язв ЖКТ применяли гистаминовые H<sub>2</sub>-блокаторы, альмагель.

Другим направлением патогенетического лечения стала направленная поддержка метаболизма макроэргов и обеспечения синтетических реакций адаптации. Вводили полного комплекса витаминов, включая сочетание витаминов E, B<sub>12</sub> (до 200-500 мкг) и относительно больших доз аскорбиновой кислоты (5-10-15 мл).

Значительное внимание уделяли мероприятиям, направленным на обезболивание, согревания и седацию тяжело обожжённых. При выраженном психомоторном нарушении, которое сопровождалось высокой тахикардией, вводили наркотические анальгетики с барбитуратами. При гипострессорной реакции использовали димедрол, транквилизаторы (седуксен, рогипнол и др.).

Важнейшим принципом патогенетического лечения неврологических расстройств являлся динамический контроль и, при необходимости, коррекция деятельности центров регуляции. Оценка функционального состояния высших центров регуляции быстро изменялись в зависимости от степени выраженности гиповолемии.

Критериями, которые указывали на стабилизацию состояния, считали адекватное сознание, нормализация показателей «красной крови», нормализация показателей центральной гемодинамики, ЦВД, почасового диуреза и поддержание их в пределах нормальных значений при снижении интенсивности введения жидкости, а также нормализация показателей КЩС и газового состава крови.

## АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез ожоговой болезни имеет сложный и ещё не до конца изученный патогенез. Большой вклад в её понимание в разные годы внесли видные учёные: Ельский В. Н. (с 1995 г.), Фисталь Э. Я. (с 1976 г.), Кривобок Г. К. (с 1995 г.). Известен факт, что каждые три года научные данные могут устаревать, а каждые пять лет – пересматриваться. За последние семь лет накопилось достаточно материала, чтобы сделать первые обобщённые выводы по особенностям эпидемиологии, этиологии, саногенеза, патогенеза, танатогенеза и исходов ожоговой травмы в Донецкой Народной Республике. Эти данные будут полезны как для теоретической, так и для клинической и профилактической медицины. Наличие смертности (8,3 % среди всех причин смерти от травм) и летальности (от 1,5 % до 1,7 %) от ожоговых травм делает перспективным дальнейшее изучение ожоговой болезни.

На первом этапе, при эпидемиологическом исследовании нами получены следующие результаты. По возрасту пострадавшие распределились следующим образом. Возраст обожжённых составил от 18 лет до 81 года. Медиана возраста детей до 18 лет составила 1 год  $\pm$  0,45 [95 % ДИ: 0,9;2].

Медиана возраста взрослых составила 37  $\pm$  2,39 лет [95 % ДИ: 32;48]. При этом детей было 65,3 %  $\pm$  3,17 %, а взрослых 34,7 %  $\pm$  3,17 %. Что радикальным образом отличается от показателей погибших. Таким образом, риск получить смертельный ожог после 18 лет составил 2,8 [ДИ: 2,32  $\leq$  OR  $\leq$  3,36 на уровне значимости  $p = 0,05$ ]. Возраст пострадавших был меньше возраста погибших на 12 лет, на уровне значимости  $p = 0,003$ .

По половому признаку пострадавшие распределились следующим образом: пострадавших мужчин было  $78,6 \% \pm 2,2 \%$ ; женщин –  $21,4\% \pm 2,2 \%$ . Таким образом, выборка по полу была не однородная (выявлено отличие доли на уровне значимости  $p < 0,001$ ) и соответствовала результатам, полученным при анализе актов судебно-медицинского вскрытия ( $p > 0,05$ ).

При оценке тяжести термической травмы мы использовали классификацию профессора Фисталя Э. Я. По тяжести термического поражения в зависимости от площади и глубины ожогов пострадавшие разделились на четыре группы. 1) Легкообожжённые;  $21,4 \% \pm 3,47 \%$ . 2) Обожженные средней степени тяжести;  $32,9 \% \pm 3,97 \%$ . 3) Тяжелообожжённые;  $32,9 \% \pm 3,97 \%$ . 4) Крайне тяжелые;  $12,9 \% \pm 2,83 \%$ . При этом выявлено статистически значимое отличие доли легкообожжённых от обожжённых средней степени тяжести и тяжелообожжённых на уровне значимости  $p = 0,044$ . Статистически значимое отличие доли обожжённых средней степени тяжести и тяжелообожжённых от крайне тяжёлых на уровне значимости  $p < 0,001$ .

По этиологии несмертельные ожоги распределились следующим образом: ожоги открытым пламенем –  $34,3 \% \pm 4,01 \%$ ; ожоги, полученные в результате взрыва –  $11,4 \% \pm 2,69 \%$ ; ожоги плазмой электродуги –  $7,1 \% \pm 2,17 \%$ ; ожоги кипятком –  $30,7 \% \pm 3,9 \%$ , контактные ожоги –  $11,4 \% \pm 2,69 \%$  и химические ожоги –  $5,0 \% \pm 1,84 \%$ . Выявлены отличия доли ожогов открытым пламенем и доли ожогов кипятком от доли ожогов, полученных в результате взрыва на уровне значимости  $p < 0,001$ .

Представляет интерес то, что выявлено отличие доли смертельных ожогов открытым пламенем от доли несмертельных ожогов открытым пламенем на  $34,9 \%$  на уровне значимости  $p < 0,001$ . Видимо за счёт *перетягивания* на себя доли несмертельных ожогов кипятком на  $27,6 \%$  на уровне значимости  $p < 0,001$ .

Статистически значимого различия доли смертельных и несмертельных ожогов, полученных в результате взрыва не выявлено,  $p = 0,169$ . Выявлено отличие доли смертельных и несмертельных контактных ожогов на 9,86 % на уровне значимости  $p = 0,014$ . Статистически значимого различия доли смертельных и несмертельных ожогов плазмой электродуги не выявлено,  $p = 0,968$ . Также обращает на себя внимание, что при химических ожогах летальности не наблюдалось.

На втором этапе, при токсикологическом исследовании нами получены следующие результаты. Доля полученных несмертельных термоингаляционных поражений и отравлений угарным газом составила  $6,85 \% \pm 1,48 \%$ , что было статистически различимо,  $p < 0,001$  меньше доли смертельных термоингаляционных поражений и отравлений угарным газом на 41,6 %. Таким образом, термоингаляционное поражение и отравление угарным газом является мощным предиктором смертельного исхода ожоговой болезни, с отношением рисков равным 8,98 [ДИ:  $5,65 \leq OR \leq 14,3$  на уровне значимости  $p = 0,05$ ].

Доля сопутствующего алкогольного опьянения у пострадавших составила  $15,1 \% \pm 2,9 \%$ , что на 7,2 % меньше, чем у погибших, но не является статистически различимым,  $p = 0,087$ . Таким образом, по нашим данным, сопутствующее алкогольное опьянение не является статистически значимым фактором риска получить смертельную ожоговую травму, но является безусловным фактором риска общей травматизации.

На третьем этапе исследования, анализируя показатели заболеваемости и смертности от ожоговых травм Республиканского Центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий Донецкой Народной Республики за 2014-2019 гг. нами получены следующие результаты. Удельный вес смертности от травм в Донецкой Народной Республике составляет в среднем 6,3 %. Уровень ожогового травматизма

(МКБ Т 20-Т 32) составляет в среднем  $1277 \pm 30,5$  случаев в год. Это составляет в среднем  $5,52 \pm 0,123$  случая на 10 тысяч населения в год и по удельному весу среди всех остальных видов травм составляет всего  $2,5 \% \pm 1 \%$ . Летальность от ожоговых травм составляет  $1,7 \% \pm 0,41 \%$ .

По данным Федеральной службы государственной статистики в Российской Федерации цифры существенно выше, чем в Донецкой Народной Республике, что связано с географическими, производственными и демографическими особенностями наших государств. Удельный вес смертности от травм составляет в среднем  $12 \%$  (в два раза выше, чем в Донецкой Народной Республике). Ежегодно регистрируется  $315,8 \pm 8,5$  тысяч ожогов или  $22,1 \pm 6,5$  ожогов на 10 тысяч населения (в четыре раза выше, чем в Донецкой Народной Республике). Для сравнения в Украине эта цифра составляет около  $15 \pm 3,5$  ожогов на 10 тысяч населения (в три раза выше, чем в Донецкой Народной Республике). По удельному весу ожоги среди всех остальных видов травм составляют скромные  $3,3 \% \pm 1 \%$ . В то же время они играют в два раза более весомую роль среди всех причин смерти от травм, составляя уже  $8,3 \% \pm 1 \%$ . Иными словами, каждый двенадцатый погибший от травм умирает от ожогов. В абсолютных цифрах это означает, что ежегодно в лечебных учреждениях Российской Федерации погибает более пяти тысяч обожжённых.

На основании комплексного математического анализа особенностей ожогового травматизма в Донецкой Народной Республике, можно выделить несколько факторов риска получить смертельную ожоговую травму.

- 1) Мужской пол констатировался в  $80 \%$  случаев, риск получить смертельный ожог у мужчин равен  $2,46$  по сравнению с женщинами,  $p < 0,05$ .
- 2) Наличие площади ожога более  $60 \%$ , и степени ожога 3-4 вне зависимости от пола.
- 3) Медиана возраста погибших  $49$  лет, выживших пострадавших  $37$  лет (на  $12$  лет моложе,  $p = 0,003$ ) вне зависимости от пола.
- 4) Риск получить

смертельный ожог после 18 лет составил 2,8,  $p < 0,05$ . 5) Смертельный ожог открытым пламенем статистически значимо встречался чаще (в 69,2 % случаев и больше на 34,9 % доли несмертельных ожогов открытым пламенем,  $p < 0,001$ ) и риск его получения равен 1,36 и является выше, чем для других видов смертельных ожогов,  $p < 0,05$ . 6) Термоингаляционное поражение и отравление угарным газом является мощным предиктором смертельного исхода ожоговой болезни, с отношением рисков равным 8,98,  $p < 0,05$ . 7) Каждый четвёртый погибший находился в состоянии алкогольного опьянения, однако, по нашим данным, сопутствующее алкогольное опьянение не является статистически значимым фактором риска получить смертельную ожоговую травму. 8) Статистически значимых токсикологических различий (отравление угарным газом и алкогольное опьянение) между группами РОС и ПОС выявлено не было. В то же время, данные сопутствующие состояния, возможно, являются весомым отягощающим фактором в развитии ожогового сепсиса.

Если на вскрытие доставлен пожилой ( $\geq 50$  лет) погибший с обширными ( $\geq 60$  %) ожогами открытым пламенем высокой (3-4) степени, то есть вероятность также и наличия у его алкогольного опьянения ( $R = + 0,317$ ), отравления угарным газом ( $R = + 0,452$ ), термоингаляционного поражения ( $R = + 0,326$ ). Если на вскрытие доставлен молодой погибший ( $\leq 50$  лет), то ожоги, скорее всего, получены в результате взрыва ( $R = 0,348$ ).

Уровень ожогового травматизма в Донецкой Народной Республике, по сравнению с данными Российской Федерации и Украины, относительно не высок, что, по-видимому, связано с географическими, производственными и демографическими особенностями наших государств. Однако, наличие смертности и летальности от ожоговых травм делает перспективным дальнейшее изучение патогенеза, саногенеза и танатогенеза ожоговой болезни.

Хочется отметить, что среди сопутствующих клинических диагнозов встречалось *отравление* природным или бытовым газом, что с патогенетической точки зрения считается весьма некорректным, так как пропан-бутан в реакцию с гемоглобиновым (эритроциты) и негемоглобиновым (цитохромы дыхательной цепи митохондрий) железом, в отличие от угарного газа (СО), не вступает. Поэтому так называемое *отравление* патогенетически является острой нормобарической гипоксической гипоксией (асфиксией).

Необходимо признать, что проблема отравлений бытовым газом и его компонентами изучена недостаточно, а работы судебно-медицинских экспертов представляют собой отдельные случаи из практики (Е. Ю. Калинина, 2016; Kimura-Kataoka K, 2015). В то же время установлено, что отравления бытовым газом и его компонентами в структуре всех отравлений занимает от 4 % до 9 % (Мансурова Р. Г., 2011; Wehner F., 2002).

В судебно-медицинской практике при воздействии бытового газа и его компонентов по результатам судебно-токсикологического исследования при составлении судебно-медицинского диагноза и кодировании причины смерти рекомендовано воздерживаться от терминов *отравление* или *токсическое воздействие*, а использовать термин *асфиксия вследствие недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе*. Экспертом-токсикологом может быть дано заключение только о наличии в биоматериале веществ, имеющих сходство с алканами (пропаном, бутаном, изобутаном).

На четвёртом этапе нами были проанализированы 82 истории болезни выживших пострадавших с крайне тяжёлой ожоговой травмой (ожоги I-III степени площадью более 40 % поверхности тела; ожоги III-IV степени площадью более 10 % поверхности тела), у которых развилась несмертельная ожоговая болезнь.

Были изучены следующие показатели: пол; возраст; количество проведенных в стационаре койко-дней; площадь ожогов (%); степень ожогов; локализация ожогов; источник (этиология) ожога; наличие термоингаляционного поражения; наличие шока; степень шока; АД (мм. рт. ст.); ЧСС (ударов в минуту); ЧДД (в минуту); наличие операции; антибиотикотерапия; назначение глюкокортикоидов; инфузионная терапия; назначение диуретиков, наркотических анальгетиков, сахароснижающих препаратов (метформин, инсулин); исход ожога; осложнения; Hb (г / л); лейкоциты (Г / л); п / я (% и Г / л); с / я (% и Г / л); лимфоциты (% и Г / л); глюкоза (ммоль / л); общий белок (г / л); общий билирубин (мкмоль / л); непрямой билирубин (мкмоль / л); АлАТ (мккат / л); АсАТ (мккат / л); щёлочная фосфатаза (Е / л); амилаза (Е / л); мочевины (ммоль / л); креатинин (ммоль / л); фибриноген (г / л); АЧТВ (с); ПИ (%); наличие и продолжительность лихорадки.

На пятом этапе исследования нами было проанализировано 40 объективных, инструментальных и клинико-лабораторных факторов, прямо или косвенно влияющих на развитие осложнений ожоговой травмы, а также на развитие раннего или позднего ожогового сепсиса. Из этих 40 факторов наибольшие диагностические коэффициенты получили 18.

Как мы видим из таблицы, из классической триады для диагностики ожогового сепсиса в метод не вошла лихорадка, так как этот неспецифический признак характерен как для раннего, так и для позднего ожогового сепсиса.

Саногенез и патогенез тяжёлой ожоговой болезни в Донецком регионе за годы военного конфликта имеет свои особенности, предикторы осложнений и смертельного исхода, которые нами были определены на основании изучения клинического материала. Основанный на их изучении математический патогенетический метод прогнозирования течения и исходов ожоговой болезни необходим для адекватного выбора и оценки современных методов и

средств лечения пострадавших с ожоговой травмой. Разработанный нами способ можно легко перевести в excel-калькулятор, скопировать на телефон и использовать у постели больного или непосредственно на месте происшествия. Это позволит снизить летальность и инвалидизацию, избежать развития тяжелых септических осложнений ожоговой болезни. Чувствительность нашего метода составила 92 %, специфичность 90 %. Однако, необходимо учитывать тот факт, что мы проводили ретроспективное исследование и имели дело с уже оформленными историями болезней, посмертными эпикризами и актами судебно-медицинского исследования. Как покажет наш способ в реальной медицинской практике ещё предстоит апробировать.

На шестом этапе нами были проведены микробиологические исследования. У пациентов с РОС и ПОС при микробиологическом исследовании раневого отделяемого были высеяны микроорганизмы в 100 % случаях. Из грамположительных микроорганизмов высеивались *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки (КНС), представленные *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus saprophyticus*, а также *Enterococcus faecalis*. Среди грамотрицательных бактерий выделяли *P. aeruginosae* и бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, представленные *Proteus spp*, *E. coli*, *Citrobacter spp*.

У 20 пациентов с РОС высеиваемая микрофлора раневого отделяемого была представлена монокультурой (*Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*) (35,1 % ± 6,28 %) и у 37 пациентов (64,9 % ± 6,28 %) микробный пейзаж раневого отделяемого был представлен ассоциациями микроорганизмов.

У 21 пациента с РОС была получена гемокультура, что составило всего 36,8 % ± 6,16 %. Она была представлена монокультурой у 17 пациентов (81 % ± 3,26 %) (*Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*) и у четырёх

пациентов ( $19 \% \pm 3,26 \%$ ) гемокультура была представлена ассоциациями микроорганизмов.

У всех восьми пациентов (100 %) с ПОС микробный пейзаж раневого отделяемого был представлен ассоциациями микроорганизмов, однако во всех 100 % случаях был высеян золотистый стафилококк.

Гемокультура у пациентов с ПОС была получена в  $87,5 \% \pm 6,89 \%$  случаев и была представлена в 100 % случаях золотистым стафилококком и в  $42,9 \% \pm 14,2 \%$  случаев КНС.

При развитии РОС из раневого отделяемого высеваются преимущественно грамположительные микроорганизмы (в основном золотистый стафилококк)  $61,4 \% \pm 4,23 \%$  против  $38,6 \pm 4,23 \%$  грамм-отрицательных микроорганизмов (в основном синегнойная палочка),  $p < 0,01$ .

В то же время гемокультура была получена всего у трети пациентов ( $36,8 \% \pm 6,16 \%$ ) и была представлена в основном грамм-отрицательными микроорганизмами (синегнойная палочка) в  $61,9 \% \pm 5,66 \%$  случаев против  $38,1 \% \pm 4,87 \%$  случаев золотистого стафилококка,  $p < 0,01$ .

Это наталкивает на следующие мысли. Во-первых, в недостаточной информативности метода гемокультур при развитии РОС. Это может быть связано или с неправильным или недостаточным забором крови, или с ещё не выраженной септикопиемией на данном этапе развития сепсиса, а возможно и её отсутствием. Таким образом, шоковое состояние таких пациентов можно расценивать не как ожоговый сепсис в его ортодоксальном понимании, а как развитие синдрома системного воспалительного ответа, *system inflammatory response syndrome* и синдрома эндогенной интоксикации, *endogenous intoxication syndrome*. Во-вторых, выявлены несоответствия между культурами, высеваемыми из ожоговой раны при РОС и гемокультурой. Это снова может быть, как артефактом метода гемокультур при диагностике РОС, так и следствием контаминации или транслокации микроорганизмов в кровь

из других очагов (кишечник, лёгкие, верхние дыхательные пути) у шоковых пациентов.

При изучении гемокультур и отделяемого ожоговых ран при ПОС выделено преимущество грамположительной флоры. Реже возбудителем сепсиса являлись КНС, энтерококки, энтеробактерии и синегнойная палочка. По данным ряда авторов (Ахмедов Р. Ф., 2020; Савельев В. С., 2006) при выделении этих микроорганизмов из ран, а тем более в гемокультуре, прогноз обычно неблагоприятен. В последние годы участились случаи сепсиса, вызванного патогенными грибами, большей частью рода *Candida*, реже *Actinomycetes*, *Phycomycetes*, *Zygomycetes*. Стафилококковый ПОС большей частью протекает с метастазами, тогда как РОС, вызванный грамотрицательными микроорганизмами, чаще приводит к картине токсического повреждения органов и тканей, в значительном проценте случаев приводя к развитию синдрома системного воспалительного ответа, что подтверждается патоморфологически на вскрытии.

При изучении чувствительности микроорганизмов к антибиотикам высокие проценты чувствительных штаммов *S. aureus* определены к антибиотикам: гентамицину, тетрациклину и доксициклину (70,5 % ± 15,3 %). Самые высокие проценты чувствительных штаммов *S. aureus* были к антибиотикам линезолиду (74,1 % ± 17,1 %) и сульперазону (80,0% ± 14,3 %). Из цефалоспоринов наиболее активными *in vitro* были цефазолин и цефалотин (61,2% ± 4,1 %). Близкими к их показателям были цефотаксим (47,4% ± 4,8 %) и цефтриаксон (50,2 % ± 5,8 %). Из фторхинолонов наиболее активными в отношении *S. aureus* были офлоксацин и левофлоксацин (59,2 % ± 4,4 %). Процент чувствительных к оксациллину штаммов КНС составил 42,2 % ± 2,8 %. К гентамицину и тетрациклинам чувствительных штаммов КНС было 50 % ± 1,7 %. Высокие проценты штаммов КНС были чувствительны к цефазолину, цефалотину (76,7 % ± 10,1 %), цефтриаксону

(64,4 % ± 12,3 %) и цефепиму (72,7 % ± 5,0 %), а также к линезолиду и сульперазону (68,8% ± 7,2 %). Чувствительные к фторхинолонам штаммы КНС составляли 57,0 % ± 9,1 %. Среди *E. faecalis* высокие уровни чувствительных штаммов были к гентамицину и тетрациклинам (72,3 % ± 11,8 %), линезолиду и сульперазону (46,4 % ± 11,0 %). В 46,4 % ± 6,8 % *E. faecalis* были чувствительны к цефазолину и цефалотину. К другим цефалоспорином чувствительных штаммов *E. faecalis* было 19,7 % ± 4,8 %, а к фторхинолонам – 22,8 % ± 3,3 %. Активными антибиотиками в отношении штаммов семейства *Enterobacteriaceae* были гентамицин (70,0 % ± 10,2 %), амикацин (80,0 % ± 3,3 %), ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин (55,5 % ± 5,2 %), сульперазон и полимиксин (44,1 % ± 5,0 %). Чувствительность *P. aeruginosae* была наиболее значимой к полимиксину (77,1 % ± 18,9 %), затем к гентамицину (43,3 % ± 17,1 %), амикацину (22,8 % ± 9,1 %), ципрофлоксацину (48,9 % ± 7,1 %), норфлоксацину (40,9 % ± 2,9 %), офлоксацину (30,8 % ± 5,7 %), левофлоксацину (42,9 % ± 1,2 %), сульперазону (32,8 % ± 5,7 %). Весьма низкой была чувствительность *P. aeruginosae* к большинству цефалоспоринов (5,6% ± 10,4 %), некоторым фторхинолонам – пефлоксацину (7,1 % ± 17,8 %), а также к тетрациклинам (7,1 % ± 14,3 %) и левомицетину (5,6 % ± 2,1 %).

Особое внимание следует уделить тому факту, что при изучении корреляционных связей и при множественном и попарном сравнении стратифицированных по изучаемым показателям выборок между интенсивной и антибиотикотерапией и основными показателями качества лечения (длительность пребывания пациентов в стационаре, наличие и отсутствие осложнений и смертельных исходов, лейкоцитоз, наличие и длительность лихорадки, СОЭ, сдвиги лейкоцитарной формулы (как влево, так и вправо)), не было выявлено статистически значимых различий,  $p > 0,05$ . Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам *in vitro* и *in vivo*

существенно различается. В совокупности с выявленной низкой чувствительностью многих (особенно грамнегативных) микроорганизмов к антибиотикам, можно с осторожностью говорить о кризисе антибиотикотерапии, причём не только в нашей Республике, а и во всём мире.

На седьмом этапе нами были проведены патоморфологические исследования. Детальному патоморфологическому исследованию подвергались ткани так называемых шоковых органов: лёгких, сердца, почек, печени, головного мозга, а также кожи, селезёнки и красного костного мозга. При патоморфологическом исследовании было выявлено, что для РОС характерны признаки выраженных расстройств микроциркуляции, шокового лёгкого и термоингаляционного поражения, шокового головного мозга и цереброваскулярных нарушений, шокового сердца и кардиооваскулярных нарушений, некротического нефроза: шоковой почки, шоковой печени, что должно учитываться в ключевых звеньях патогенетической терапии.

Для ПОС были характерны выраженное развитие гнойной бронхопневмонии и гнойного плеврита, выраженное развитие метастатического гнойного менингита и энцефалита, метастатического гнойного миокардита и перикардита, метастатического гнойного нефрита и пиелита, метастатического гнойного гепатита, выраженные очаги миелоидной гиперплазии красного костного мозга, гиперплазия ретикулоэндотелия, что должно учитываться в ключевых звеньях патогенетической терапии.

На основании проведённого комплексного сравнения патогенеза РОС и ПОС можно сделать отчасти смелое предположение, что РОС, особенно развившийся в первые сутки после получения ожоговой травмы, сепсисом, в полной дефиниции этого состояния как таковым не является. Это состояние в современной анестезиологической и реаниматологической практике принято называть синдромом системного воспалительного ответа, *system inflammatory response syndrome* и синдромом эндогенной интоксикации, *endogenous*

intoxication syndrome. При данных состояниях на первое место в патогенезе выходят не септикопиемия и интоксикация продуктами жизнедеятельности микроорганизмов (которые в крови на первые сутки могут и не обнаруживаться), а повреждение организма и эндотелия сосудов собственными молекулами организма (гиперреактивность): гиперцитокинемия (цитокиновый шторм), резкое повышение проницаемости сосудистой стенки на фоне эндотелиальной дисфункции, гиперпродукция инфламасом, секвестрация крови, белая кровопотеря, снижение эффективного ОЦК, МОК, клубочковой фильтрации, иммуннорегуляторный дисбаланс, развитие шоковых органов: лёгких (дистелектазы, эмфиземация), почек (некротический нефроз), печени, головного мозга. Из этого следуют и предлагаемые нами ключевые звенья патогенетической терапии: помимо антибиотико- и инфузионной терапии следует проводить противцитокиновую и иммуннорегуляторную терапию.

Поздний ожоговый сепсис из полученных нами данных протекал по классической патогенетической схеме, с развитием септикопиемии и очагами гнойных метастазов в различные органы и ткани (гнойная бронхо- и плевропневмония, гнойный менингоэнцефалит, гнойный нефрит, гнойный гепатит) приводящими к последующей выраженной миелоидной гиперплазии костного мозга бедра и гиперплазии ретикулоэндотелия селезенки.

На восьмом этапе исследования, при экспериментальном моделировании ожоговой травмы открытым пламенем нами были получены следующие результаты. В целом, и при несмертельном и при смертельном исходе ожоговой травмы имеет место как повышение АД в 1,3 раза и в 1,2 раза соответственно, так и ЧСС в 1,2 раза, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$  по сравнению с контрольными величинами. Это указывает на выраженную болевую импульсацию с обожжённых участков кожной поверхности и активацию стрессорной симпато-адреналовой системы. В

целом, показатели центрального кровообращения, такие как УОК, ударный индекс и МОК снижаются на 20-25 % статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Резко возрастает общее периферическое сопротивление сосудов в 1,5 раза и в 1,4 раза соответственно при несмертельном и смертельном исходе ожоговой травмы. Удельное периферическое сопротивление сосудов возрастет в 1,3 раза и в 1,2 раза соответственно, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Характерно отсутствие статистически значимых различий между смертельным и несмертельным исходом ожоговой травмы по большинству показателей центральной гемодинамики.

Церебральная гемодинамика при ожоговой травме претерпевает значительные изменения. Резко снижаются на 25 % систолический объём мозгового кровотока и на 15 % минутный объём мозгового кровотока. На 11-14% снижается церебральный индекс и на 21-23% систолический индекс мозгового кровотока при несмертельном и смертельном исходе ожоговой травмы соответственно, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Резко возрастают периферическое сопротивление сосудов мозга и удельное периферическое сопротивление сосудов мозга в 1,4-1,6 раза, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Естественно, в последующем это приведёт к гипоксии головного мозга.

В то же время, статистически значимых различий между смертельным и несмертельным исходом ожоговой травмы мы не наблюдаем, кроме как по повышению показателей периферического сопротивления сосудов мозга и удельного периферического сопротивления сосудов мозга (в 1,1 раза, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ ). Что может говорить об их ключевой роли в отягощении течения ожоговой травмы.

Нарушения микроциркуляции – наиболее характерная проблема ожоговой травмы. Но её и сложнее всего изучать. Поэтому, при общем прогнозе смертельного исхода ожоговой болезни стоит ориентироваться на

чувствительные показатели центральной гемодинамики. Для ожоговой травмы характерно выраженное сужение капилляров на 35 % при несмертельном и на 63 % при смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Снижение эффективного перфузионного давления в капиллярах на 35 % при несмертельном и на 57 % при смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Снижение линейной скорости кровотока на 15 % при несмертельном и на 30 % при смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Снижение объёмной скорости кровотока на 65 % при несмертельном и на 90 % ! смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ .

По разнице микроциркуляторных показателей между несмертельным и смертельным исходом ожоговой травмы (в 1,2-1,3 раза статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ ) отчётливо видно, что именно нарушения микроциркуляции, последующие гипоксические и метаболические проблемы играют ключевую роль в смертельном её исходе, что должно быть отражено в методике прогнозирования смертельного исхода ожоговой болезни и патогенетической таргетной терапии.

При моделировании ожоговой травмы наблюдаются проявления выраженного гиперметаболизма, связанные с деструкцией клеток (гиперкалиемия возростала в 1,2 раза и в 1,5 раз соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ ) и дегидратацией (гипернатриемия в 1,1 раза при смертельном исходе статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ ). При этом, между смертельным и несмертельным исходом по этим показателям присутствует существенная разница в 1,3 раза по калию и 1,1 раза по натрию, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Обращает на себя внимание прогрессирующая гипокальциемия (на 36 % и 52 % соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ ).

Наблюдается резкое повышение уровня остаточного азота в крови (креатинин в 1,3 раза и в 1,7 раз, мочевины в 1,2 раза и в 2,1 раза соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о нарушении эффективной фильтрации и начале развития шоковых почек. Нарушается и пуриновый обмен. Отмечается гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, гиперглобулинемия. Нарастают проявления синдрома эндогенной интоксикации (молекулы средней массы повышаются в 1,5 раза и в 2,3 раза, билирубин в 1,3 раза и в 2,8 раза соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ ). Резко повышаются уровни цитозольных ферментов, трансаминаз, альфа-амилазы, развивается оксидативный стресс (диеновые конъюгаты ненасыщенных жирных кислот повышаются в 1,4 раза и в 2,2 раза соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ ).

По всем этим показателям определены существенные различия между смертельным и несмертельным исходом ожоговой болезни, которые могут служить прогностическими критериями смертельного исхода ожоговой травмы. Наиболее лабильными показателями выявились билирубин с приростом в 2,5 раза, АсАТ и АлАТ с приростом в 3,4 раза и в 3,5 раза соответственно, КФК и ЛДГ с приростом в 4,2 раза и в 4,3 раза соответственно. По нашему мнению именно на изменения этих показателей следует обращать внимание при диагностике возможного смертельного исхода ожоговой болезни на ранних этапах и патогенетической таргетной терапии.

При ожоговой травме мы наблюдаем умеренный лейкоцитоз (повышение в 1,2 раза и 1,6 раза) соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Реактивный лимфоцитоз (повышение в 1,4 раза и в 1,2 раза) соответственно при

несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Снижение Т-клеточного звена и повышение В-клеточного звена лимфоцитов.

Т-лимфоциты при несмертельном исходе снижаются на 11 % и смертельном на 58 %, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . В-лимфоциты при несмертельном и смертельном исходе повышаются в 1,5 раза и в 1,2 раза соответственно, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Наблюдается снижение количества натуральных киллеров на 7 % и 36 % соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Возрастает иммунорегуляторный индекс в 1,3 раза и в 2,3 раза соответственно при несмертельном и смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Что в последующем может отразиться на развитии аутоагрессивных реакций и должно учитываться в таргетной патогенетической терапии.

Показатели иммуноглобулинов основных классов отражают картину ещё не сформировавшегося цельного гуморального ответа организма. В то же время обращает на себя внимание чрезмерное формирование циркулирующих иммунных комплексов, которые при несмертельном и смертельном исходе повышаются в 1,2 раза и в 2,4 раза соответственно, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Это в последующем может привести к развитию иммунокомплексных васкулитов и должно учитываться в таргетной патогенетической терапии.

При анализе разницы показателей иммунной реактивности при смертельном и несмертельном исходе ожоговой болезни мы можем обратить внимание на возможные предикторы её смертельного исхода. А именно: общий лейкоцитоз повышается в 1,4 раза, снижается общее количество лимфоцитов на 20 %, как за счёт Т-клеток (на 11-30 %), так за счёт и В-клеток (на 38 %), нарастает иммунорегуляторный индекс в два раза, статистически

различно на уровне  $p < 0,05$ . По показателям иммуноглобулинов основных классов и активности фагоцитоза особых различий между смертельным и несмертельным исходом ожоговой болезни мы не наблюдаем. Однако повышение образования циркулирующих иммунных комплексов в 2,2 раза при смертельном исходе может служить его мощным предиктором, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ .

На примере ожоговой травмы мы видим классическую картину активации стрессорных (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная, гипоталамо-гипофизарно-кортикоадrenalовая, ренин-ангиотензин-альдостерон-вазопрессиновая и ноцицептивная) и угнетения антистрессорных (гипоталамо-гипофизарно-гонадная и антиноцицептивная) нейроэндокринных регуляторных систем. Так, уровень тиреотропного гормона при смертельном исходе повышается в 1,1 раза статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Уровень вазопрессина растёт достаточно катастрофично в 2,2 раза при несмертельном исходе и в три раза при смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ .

Прослеживается выраженная недостаточность и истощение уровня соматотропного гормона на 16 % при несмертельном исходе и на 53 % при смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . При этом разница между смертельным и несмертельным исходом по уровню соматотропного гормона составила 1,4 раза, статистически различимо на уровне  $p < 0,01$ , что угнетающе скажется на репаративных пластических процессах в организме животного.

Также наблюдается расходование антиноцицептивных механизмов со снижением уровня бета-эндорфинов на 32 % при смертельном исходе ожоговой травмы, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Интересен запредельный рост альдостерона в 3,3 раза и кальцитонина в три раза при

смертельном исходе ожоговой травмы, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ .

При анализе микробиологических показателей при смертельном исходе ожоговой травмы у экспериментальных животных обнаружена ранняя патологическая транслокация энтеробактерий и грибов *Candidae sp.* из кишечника, а также из слизистых дыхательного тракта (микрококки, стафилококки, нейссерии). Это подтверждает гипотезу о возможном раннем развитии синдрома системного воспалительного ответа, а также о срыве гистогематических барьеров при смертельном исходе ожоговой травмы. Полученные микробиологические показатели могут иметь прогностическое значение при назначении противомикробных препаратов.

На основании этих данных нами синтезированы частные схемы патогенеза ожоговой болезни (рисунок 1).

На девятом этапе, путём математического анализа нами определены адаптивные и дезадаптивные границы отклонений от контрольных цифр и рассчитаны коэффициенты несмертельного и смертельного исхода ожоговой болезни, а также коэффициенты отягощения для 76 гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей у экспериментальных животных. Коэффициенты отягощения показывают, во сколько раз показатели смертельного исхода ожоговой болезни отличаются от показателей несмертельного исхода у экспериментальных животных.

Данные коэффициенты могут быть полезны, если экспериментатору нужно спрогнозировать, насколько показатели, полученные при моделировании ожоговой травмы, будут отличаться от контрольных величин при смертельном её течении. Например, в эксперименте получено, что МОК у экспериментального животного составил 0,9 по сравнению с группой контроля, что укладывается в показатели несмертельного исхода ожоговой болезни. Коэффициент отягощения для МОК равен 0,897. Таким образом,

можно спрогнозировать, что при снижении МОК у данного экспериментального животного до уровня  $(0,9 \times 0,897) = 0,807$  мы можем ожидать смертельный исход ожоговой травмы.

Естественно, по уровню всего одного показателя судить о прогнозе и исходе ожоговой болезни немыслимо. Поэтому, методом полиномиальной аппроксимации и интерполяции нами получен способ прогнозирования смертельного исхода ожоговой болезни у экспериментальных животных, основанный на том, что полученные экспериментальные данные (от 10 до 76 показателей) заносятся в специально разработанную нами таблицу Microsoft Excel, где калькулятор по встроенной формуле (3) автоматически рассчитывает возможный процент смертельного исхода ожоговой болезни.

На десятом этапе, на основании математического анализа нами получен 41 поправочный коэффициент для несмертельного и смертельного исхода ожоговой болезни. Они показывают, во сколько раз показатели у пострадавших отличаются от аналогичных показателей экспериментальных животных. Эти коэффициенты могут быть полезны для интерпретации результатов, полученных в эксперименте на организм человека.



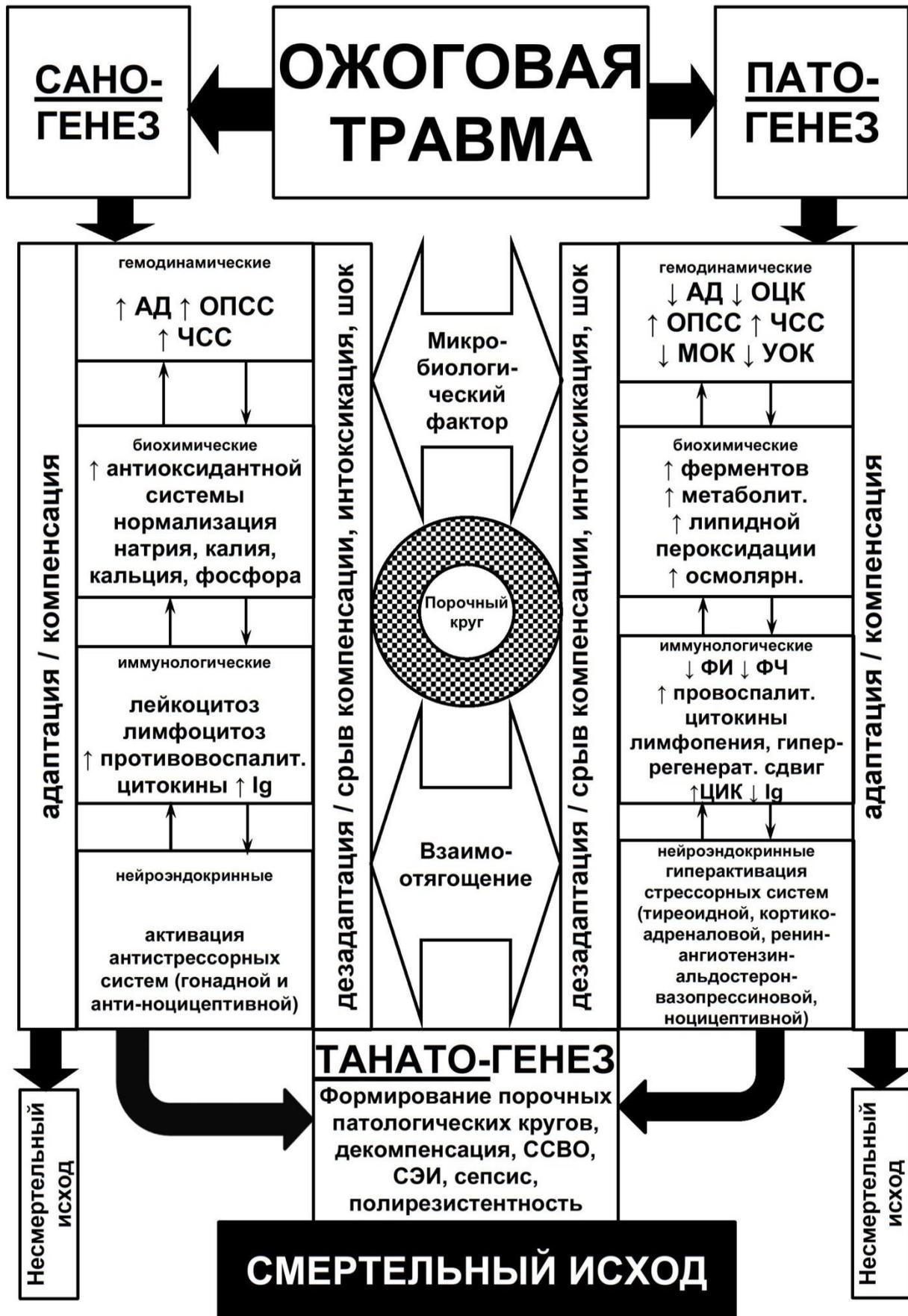


Рисунок 2 – Общая патогенетическая концепция ожоговой болезни

Например, в эксперименте получено снижение УОК до 0,81 по отношению к группе контроля. Эти цифры соответствуют несмертельному исходу ожоговой болезни, поправочный коэффициент в нашем случае равняется 0,965, то есть у человека можно прогнозировать снижение УОК до  $(0,81 \times 0,965) = 0,782$ , что также укладывается в рамки несмертельного исхода. Если же мы хотим узнать уровень снижения УОК, при котором прогнозируется смертельный исход, нам нужно полученную цифру 0,782 умножить на коэффициент отягощения для пострадавших, который равен 0,661 и получим  $(0,782 \times 0,661) = 0,517$ . То есть, у пострадавших при снижении УОК в два раза можно прогнозировать смертельный исход ожоговой болезни.

Методом полиномиальной аппроксимации и экстраполяции нами получен способ конвертации показателей, полученных в эксперименте, на организм человека, основанный на том, что экспериментальные данные (до 40 показателей) заносятся в специально разработанную нами таблицу Microsoft Excel, где калькулятор по встроенной формуле (4) автоматически и моментально рассчитывает показатели, прогнозируемые у пострадавших лиц, при несмертельном и смертельном исходе ожоговой болезни:

Полученные результаты убедительно говорят, что данные, которые получены в эксперименте на мелких лабораторных животных (крысах) следует с большой осторожностью переносить на реальные обстоятельства развития ожоговой болезни.

На одиннадцатом этапе, путём детального анализа и синтеза всех проведенных исследований нами синтезирована общая патогенетическая концепция ожоговой болезни в Донецком регионе (рисунок 2).

## ВЫВОДЫ

В диссертационной работе на основании патофизиологических, патоморфологических, судебно-медицинских, токсикологических, иммуноферментных, биохимических, иммунологических, микробиологических, инструментальных, общеклинических и математических методов исследования автором разработано новое научное направление: сравнительная патология ожоговой травмы. Установлены различия эпидемиологии, этиологии, саногенеза, патогенеза и танатогенеза несмертельной и смертельной ожоговой болезни в Донецком регионе за период военного конфликта. Выявлены патогенетические предикторы развития раннего и позднего ожогового сепсиса, разработана патогенетическая математическая модель прогноза осложнений и исходов ожоговой болезни в клинике и в эксперименте, что имеет важное значение, как для теоретической, так и для практической и профилактической медицины.

1. На основании комплексного математического анализа особенностей ожогового травматизма в Донецкой Народной Республике за годы военного конфликта можно выделить несколько факторов риска получить смертельную ожоговую травму. 1) Мужской пол констатировался в 80 % случаев, риск получить смертельный ожог у мужчин равен 2,46 по сравнению с женщинами,  $p < 0,05$ . 2) Наличие площади ожога более 60 %, и степени ожога 3-4 вне зависимости от пола. 3) Медиана возраста погибших 49 лет, выживших пострадавших 37 лет (на 12 лет моложе,  $p = 0,003$ ) вне зависимости от пола. 4) Риск получить смертельный ожог после 18 лет составил 2,8,  $p < 0,05$ . 5) Смертельный ожог открытым пламенем статистически значимо встречался чаще (в 69,2 % случаев и

- больше на 34,9 % доли несмертельных ожогов открытым пламенем,  $p < 0,001$ ) и риск его получения равен 1,36 и является выше, чем для других видов смертельных ожогов,  $p < 0,05$ . б) Термоингаляционное поражение и отравление угарным газом является мощным предиктором смертельного исхода ожоговой болезни, с отношением рисков равным 8,98,  $p < 0,05$ . 7) Каждый четвертый погибший находился в состоянии алкогольного опьянения, однако, по нашим данным, сопутствующее алкогольное опьянение не является статистически значимым фактором риска получить смертельную ожоговую травму. 8) Статистически значимых токсикологических различий (отравление угарным газом и алкогольное опьянение) между группами раннего и позднего ожогового сепсиса выявлено не было. В то же время, данные сопутствующие состояния являются весомым отягощающим фактором в развитии ожогового сепсиса.
2. Уровень ожогового травматизма (МКБ Т 20-Т 32) в Донецкой Народной Республике, по сравнению с данными Российской Федерации и Украины, в два раза ниже и составляет в среднем  $1277 \pm 30,5$  случаев в год. Это составляет в среднем  $5,52 \pm 0,123$  случая на 10 тысяч населения в год и по удельному весу среди всех остальных видов травм составляет  $2,5 \% \pm 1 \%$ . Летальность от ожоговых травм составляет  $1,7 \% \pm 0,41 \%$ . Это связано с географическими, производственными и демографическими особенностями наших государств. Наличие смертности и летальности от ожоговых травм делает перспективным дальнейшее изучение саногенеза, патогенеза и танатогенеза ожоговой болезни.
  3. Среди сопутствующих клинических диагнозов встречались *отравления* природным или бытовым газом, что с патогенетической точки зрения является весьма некорректным, так как пропан-бутан в реакцию с гемоглобиновым (эритроциты) и негемоглобиновым (цитохромы

дыхательной цепи митохондрий) железом, в отличие от угарного газа (СО), не вступает. Поэтому так называемое *отравление* патогенетически является острой нормобарической гипоксической гипоксией (асфиксией).

4. Саногенез и патогенез крайне тяжёлой и танатогенез смертельной ожоговой болезни в Донецком регионе за годы военного конфликта имеет свои особенности, предикторы осложнений и смертельного исхода, которые нами были определены на основании изучения клинического материала. ЧСС при смертельной ожоговой болезни была выше на 13 % ( $p < 0,05$ ); ЧДД выше на 8 % ( $p < 0,05$ ); Нв ниже на 12,3 % ( $p < 0,05$ ); общий лейкоцитоз выше на 23 % ( $p < 0,01$ ); п / я лейкоцитозы выше на 13 % ( $p < 0,05$ ); гипергликемия выше на 26 % ( $p < 0,01$ ); гипербилирубинемия выше на 14 % ( $p < 0,05$ ); за счёт высокого непрямого билирубина на 16 % ( $p < 0,05$ ); АлАТ выше на 271 % ( $p < 0,001$ ); АсАТ выше на 258 % ( $p < 0,001$ ); ЩФ выше на 51 % ( $p < 0,01$ ); амилаза выше на 736 % ( $p < 0,001$ ); мочевины выше на 71 % ( $p < 0,01$ ) и креатинин выше на 13 % ( $p < 0,05$ ). На основании полученных данных мы можем говорить о предикторах смертельного исхода ожоговой болезни, а именно: тахикардия, тахипное, анемия, лейкоцитоз, гипергликемия, гипербилирубинемия за счёт гемолиза эритроцитов, гиперферментемия и почечная недостаточность. Основанный на их изучении математический патогенетический метод прогнозирования осложнений и исходов ожоговой болезни необходим для адекватного выбора и оценки современных методов и средств лечения пострадавших с ожоговой травмой. Разработанный нами способ можно легко перевести в excel-калькулятор, скопировать на телефон и использовать у постели больного или непосредственно на месте происшествия. Это позволит снизить летальность и инвалидизацию, избежать развития тяжелых септических

осложнений ожоговой болезни. Чувствительность нашего метода составила 92 %, специфичность 90 %. Однако, необходимо учитывать тот факт, что мы проводили ретроспективное исследование и имели дело с уже оформленными историями болезней, посмертными эпикризами и актами судебно-медицинского исследования. Как покажет наш способ в реальной медицинской практике ещё предстоит апробировать.

5. Гемокультура у пациентов с ранним ожоговым сепсисом была получена всего в 36,8 %  $\pm$  6,16 % случаев. Она была представлена монокультурой у 81 %  $\pm$  3,26 % пациентов (*Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*) и у 19 %  $\pm$  3,26 % пациентов гемокультура была представлена ассоциациями микроорганизмов. У всех 100 % пациентов с поздним ожоговым сепсисом микробный пейзаж раневого отделяемого был представлен ассоциациями микроорганизмов, во всех 100 % случаях был представлен золотистый стафилококк. Гемокультура у пациентов с поздним ожоговым сепсисом была получена в 87,5 %  $\pm$  6,89 % случаев и была представлена в 100 % случаях золотистым стафилококком и в 42,9 %  $\pm$  14,2 % случаев коагулазонегативные стафилококки. При развитии раннего ожогового сепсиса из раневого отделяемого высеваются преимущественно грамположительные микроорганизмы (в основном, золотистый стафилококк) 61,4 %  $\pm$  4,23 % против 38,6  $\pm$  4,23 % грамм-отрицательных микроорганизмов (в основном, синегнойная палочка),  $p < 0,01$ . В то же время, гемокультура была получена всего у трети пациентов и была представлена в основном грамотрицательными микроорганизмами (синегнойная палочка) в 61,9 %  $\pm$  5,66 % случаев против 38,1 %  $\pm$  4,87 % случаев золотистого стафилококка,  $p < 0,01$ .
6. Метод гемокультур при развитии раннего ожогового сепсиса является недостаточно информативным. Это может быть связано или с неправильным или недостаточным забором крови, или с ещё не

выраженной септикопиемией на данном этапе развития сепсиса, а возможно и её отсутствием. Выявлены несоответствия между культурами, высеваемыми из ожоговой раны при раннем ожоговом сепсисе и гемокультурой. Это может быть, как артефактом метода гемокультур при диагностике раннего ожогового сепсиса, так и следствием контаминации или транслокации микроорганизмов в кровь из других очагов (кишечник, лёгкие, верхние дыхательные пути) у шоковых пациентов.

7. При изучении корреляционных связей и при множественном и попарном сравнении стратифицированных по изучаемым показателям выборок между интенсивной и антибиотикотерапией и основными показателями качества лечения (длительностью пребывания пациентов в стационаре, наличием или отсутствием осложнений и смертельных исходов, лейкоцитозом, наличием и длительностью лихорадки, СОЭ, сдвигами лейкоцитарной формулы (как влево, так и вправо)), не было выявлено статистически значимых различий,  $p > 0,05$ . Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам *in vitro* и *in vivo* существенно различается. В совокупности с выявленной низкой чувствительностью многих (особенно грамотрицательных) микроорганизмов к антибиотикам, можно с осторожностью говорить о кризисе антибиотикотерапии, причём не только в нашей Республике, а и во всём мире.
8. На основании проведённого комплексного сравнения патогенеза раннего и позднего ожогового сепсиса можно сделать предположение, что ранний ожоговый сепсис, особенно развившийся в первые сутки после получения ожоговой травмы, сепсисом, в ортодоксальной дефиниции этого состояния как таковым не является. Это состояние в современной анестезиологической и реаниматологической практике принято называть синдромом системного воспалительного ответа, *system inflammatory response syndrome* и синдромом эндогенной интоксикации, *endogenous*

intoxication syndrome. При данных состояниях на первое место в патогенезе выходят не септикопиемия и интоксикация продуктами жизнедеятельности микроорганизмов (которые в крови на первые сутки могут и не обнаруживаться), а повреждение организма и эндотелия сосудов собственными молекулами организма (гиперреактивность): гиперцитокинемия (цитокиновый шторм), резкое повышение проницаемости сосудистой стенки на фоне эндотелиальной дисфункции, гиперпродукция инфламасом, секвестрация крови, белая кровопотеря, снижение эффективного ОЦК, МОК, клубочковой фильтрации, иммуннорегуляторный дисбаланс, развитие шоковых органов: лёгких (дистелектазы, эмфиземация), почек (некротический нефроз), шоковой печени и головного мозга. Из этого следуют и предлагаемые нами ключевые звенья патогенетической терапии: помимо антибиотико- и инфузионной терапии следует проводить противоцитокиновую и иммуннорегуляторную терапию. Поздний ожоговый сепсис из полученных нами данных протекал по классической патогенетической схеме, с развитием септикопиемии и очагами гнойных метастазов в различные органы и ткани (гнойная бронхо- и плевропневмония, гнойный менингоэнцефалит, гнойный нефрит, гнойный гепатит) приводящими к последующей выраженной миелоидной гиперплазии костного мозга бедра и гиперплазии ретикулоэндотелия селезенки.

9. При экспериментальном моделировании ожоговой травмы было получено отсутствие статистически значимых различий между смертельным и несмертельным исходом ожоговой травмы по большинству показателей центральной и церебральной гемодинамики, кроме как по повышению показателей периферического сопротивления сосудов мозга и удельного периферического сопротивления сосудов мозга (в 1,1 раза, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ ). По разнице микроциркуляторных

показателей между несмертельным и смертельным исходом ожоговой травмы (в 1,2-1,3 раза статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ ) отчётливо видно, что именно нарушения микроциркуляции, последующие гипоксические и метаболические проблемы играют ключевую роль в смертельном её исходе. Наиболее лабильными биохимическими показателями выявились билирубин с приростом в 2,5 раза, АсАТ и АлАТ с приростом в 3,4 раза и в 3,5 раза соответственно, КФК и ЛДГ с приростом в 4,2 раза и в 4,3 раза соответственно. Общий лейкоцитоз повышается в 1,4 раза, снижается общее количество лимфоцитов на 20 %, как за счёт Т-клеток (на 11-30 %), так за счёт и В-клеток (на 38 %), нарастает иммуннорегуляторный индекс в два раза, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . По показателям иммуноглобулинов основных классов и активности фагоцитоза особых различий между смертельным и несмертельным исходом ожоговой болезни мы не наблюдаем. Однако повышение образования циркулирующих иммунных комплексов в 2,2 раза при смертельном исходе может служить его мощным предиктором, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Уровень тиреотропного гормона при смертельном исходе повышается в 1,1 раза статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Уровень вазопрессина растёт достаточно катастрофично в 2,2 раза при несмертельном исходе и в три раза при смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Прослеживается выраженная недостаточность и истощение уровня соматотропного гормона на 16 % при несмертельном исходе и на 53 % при смертельном исходе, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . При этом разница между смертельным и несмертельным исходом по уровню соматотропного гормона составила 1,4 раза, статистически различимо на уровне  $p < 0,01$ , что угнетающе скажется на репаративных пластических процессах в организме животного. Также наблюдается расходование

антиноцицептивных механизмов со снижением уровня бета-эндорфинов на 32 % при смертельном исходе ожоговой травмы, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . Интересен запредельный рост альдостерона в 3,3 раза и кальцитонина в три раза при смертельном исходе ожоговой травмы, статистически различимо на уровне  $p < 0,05$ . По нашему мнению именно на изменения описанных показателей следует обращать внимание при диагностике возможного смертельного исхода ожоговой болезни на ранних этапах.

10. Путём математического анализа нами определены адаптивные и дезадаптивные границы отклонений от контрольных цифр и рассчитаны коэффициенты несмертельного и смертельного исхода ожоговой болезни, а также коэффициенты отягощения для 76 гемодинамических, биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей у экспериментальных животных. Коэффициенты отягощения показывают, во сколько раз показатели смертельного исхода ожоговой болезни отличаются от показателей несмертельного исхода у экспериментальных животных. Методом полиномиальной аппроксимации и интерполяции нами получен способ прогнозирования смертельного исхода ожоговой болезни у экспериментальных животных
11. На основании математического анализа нами получен 41 поправочный коэффициент для несмертельного и смертельного исхода ожоговой болезни. Эти коэффициенты показывают, во сколько раз показатели у пострадавших лиц отличаются от аналогичных показателей экспериментальных животных. Результаты, полученные в начальном периоде моделирования ожоговой болезни на мелких лабораторных животных, существенно и статистически различимо ( $p < 0,001$ ) отличаются (в пять раз для  $\alpha$ -амилазы) от клинических данных, как при несмертельном, так и при смертельном её исходе и могут быть

интерпретированы на организм человека с использованием полученных нами поправочных коэффициентов и предложенного способа экстраполяции.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В судебно-медицинской практике при воздействии бытового газа и его компонентов по результатам судебно-токсикологического исследования при составлении судебно-медицинского диагноза и кодировании причины смерти рекомендовано воздерживаться от терминов *отравление* или *токсическое воздействие*, а использовать термин *асфиксия вследствие недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе*. Экспертом-токсикологом может быть дано заключение только о наличии в биоматериале веществ, имеющих сходство с алканами (пропаном, бутаном, изобутаном).
2. Для диагностики раннего ожогового сепсиса методом гемокультуры рекомендуется использовать два или три комплекта флаконов (два флакона на комплект), что означает взятие 40-60 мл крови у взрослых пациентов в четыре-шесть флаконов (10 мл в один флакон). Для каждого дополнительного миллилитра культивируемой крови высеваемость микроорганизмов из флаконов для взрослых пациентов увеличивается прямо пропорционально до объема 30 мл. Данная корреляция связана с относительно низким количеством КОЕ в миллилитре крови взрослых пациентов.
3. В случае положительных результатов гемокультивирования следует своевременно провести идентификацию возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам, чтобы предоставить клиницисту полный результат. Критически важным в случаях ожогового сепсиса является ответственное применение антибиотиков (рациональная антибиотикотерапия). Точное определение профиля резистентности возбудителя к противомикробным препаратам с целью проведения

наиболее эффективной антибиотикотерапии может существенно повлиять на исход сепсиса у пациента.

4. Медикаментозная терапия в начальном периоде ожоговой травмы должна носить комплексный поливалентный характер и обеспечивать компенсацию метаболического дефицита, нормализацию периферического кровотока, предупреждение тромботических осложнений, коррекцию синдрома системного воспалительного ответа и эндогенной интоксикации.
5. Прогнозирование осложнений и смертельного исхода ожоговой травмы может основываться на предложенной нами патогенетической математической модели с учетом наиболее важных предикторов.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

В перспективе планируется продолжить научное направление сравнительной патологии и более детально изучить особенности ожоговой болезни в Донецком регионе у детей и сравнить полученные данные с показателями взрослого населения.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агаджанян В.В., Кравцов С.А. Политравма, пути развития (терминология) // Политравма. 2015. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/politravma-puti-razvitiya-terminologiya> (дата обращения: 17.07.2019).
2. Агаджанян В.В., Кравцов С.А., Железнякова И.А., Корнев А.Н., Пачгин И.В. Интеграция критериев степени тяжести политравмы с международной классификацией болезней // Политравма. 2014. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/integratsiya-kriteriev-stepeni-tyazhesti-politravmy-s-mezhdunarodnoy-klassifikatsiey-bolezney> (дата обращения: 05.07.2019).
3. Агаджанян В.В., Кравцов С.А., Железнякова И.А., Корнев А.Н., Пачгин И.В. Интеграция критериев степени тяжести политравмы с Международной классификацией болезней. Политравма 2014; 1: 6–14.
4. Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В. Патогенетические аспекты посттравматической иммуновоспалительной реакции // Политравма. 2009. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-aspekty-posttravmaticheskoy-immunovospalitelnoy-reaktsii> (дата обращения: 05.07.2019).
5. Агаларян А.Х. Хирургическое лечение и летальность у пациентов с абдоминальными повреждениями при политравме. Политравма 2014; (4): 24–31.
6. Аганов Д.С., Тыренко В.В., Цыган Е.Н., Топорков М.М., Бологов С.Г. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани // Гены и клетки. 2014. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-tsitokinovoy-sistemy-rankl-rank-opg-v-regulyatsii-mineralnogo-obmena-kostnoy-tkani> (дата обращения: 05.07.2019).

7. Алексеев А.А. Ожоговый сепсис: диагностика, профилактика, лечение. Дис. ... д-ра мед. наук. - Москва, 1993.
8. Алексеев А.А. Проблемы и успехи лечения тяжелообожженных.
9. Алексеева Л. И. Стандарты лечения остеоартроза. Рекомендации EULAR // Научно-практическая ревматология. 2008. №. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/standarty-lecheniya-osteoartroza-rekomendatsii-eular> (дата обращения: 04.07.2019).
10. Андреев С. В. Моделирование заболеваний. Москва: Медицина; 1973. 336.
11. Андреева Татьяна Михайловна Травматизм в Российской Федерации на основе данных статистики // Социальные аспекты здоровья населения. 2010. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/travmatizm-v-rossiyskoy-federatsii-na-osnove-dannyh-statistiki> (дата обращения: 05.07.2019).
12. Апарцин К.А. Хирургия сочетанных повреждений. Сибирский медицинский журнал (Иркутск) 2014; 126(3): 129–133.
13. Атлас. Под редакцией Никонова В.В., 2009. - 143с. 24. Ожоговая травма (методические рекомендации для практических врачей) / Слесаренко С.В., Козинец ГюЛ.,Клигуненко Е.Н., Прокопенко А.Н. и др.. Днепрпетровск,2002.-63с.
14. Багдасарьянц В.Г. Особенности оказания поэтапной помощи пострадавшим с сочетанной травмой таза в условиях травмоцентров // Скорая мед. помощь. - 2010. - № 2. - С. 76-78.
15. Бадинов О.В. Современные представления о патогенезе эндотоксикоза посттравматического генеза // Сучасні проблеми токсикології. – 2003. - № 4. – С. 37-42.
16. Бажибина Елена Борисовна, Ватников Юрий Анатольевич Патогенетические особенности кислотно-основного состояния в острый период травматической болезни у собак // РВЖ МДЖ. 2011. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-osobennosti->

kislotno-osnovnogo-sostoyaniya-v-ostryu-period-travmaticheskoy-bolezni-u-sobak (дата обращения: 17.07.2019).

17. Бардонов Тимур Викторович, Бальхаев Михаил Илларионович Анализ лечения пациентов с сочетанной травмой в состоянии травматического шока за 2007-2011 гг. По данным ВТО ГК БСМП им. В. В. Ангапова // Acta Biomedica Scientifica. 2012. №4-2 (86). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-lecheniya-patsientov-s-sochetannoy-travmoy-v-sostoyanii-travmaticheskogo-shoka-za-2007-2011-gg-po-dannym-vto-gk-bsmp-im-v-v-angarova> (дата обращения: 04.07.2019).
18. Белобородов Владимир Борисович Новые возможности лечения бактериемии и сепсиса вызванных стафилококками // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-lecheniya-bakteriemii-i-sepsisa-vyzvannyh-stafilokokkami> (дата обращения: 05.07.2019).
19. Белова Светлана Вячеславовна Влияние кальцитонина на состояние соединительнотканых структур кроликов с экспериментальным артритом // ТМЖ. 2013. №3 (53). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-kaltsitonina-na-sostoyanie-soedinitelnotkannyh-struktur-krolikov-s-eksperimentalnym-artritom> (дата обращения: 05.07.2019).
20. Беловолова Р.А. Иммуногенные и токсические эффекты эндотоксина E. Coli при шокогенной механической травме в эксперименте // Медицинская иммунология. 2015. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunogennye-i-toksicheskie-effekty-endotoksina-e-coli-pri-shokogennoy-mehanicheskoy-travme-v-eksperimente> (дата обращения: 18.07.2019).
21. Белошицкий В. В. Принципы моделирования черепно-мозговой травмы в эксперименте // УНЖ. 2008. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsiipy-modelirovaniya-cherepno-mozgovoy-travmy-v-eksperimente> (дата обращения: 22.07.2019).

22. Беляева А.В., Рожинская Л.Я. Лечение гиперкальциемии и гиперкальциемического криза // Consilium Medicum. 2006 № 9. URL: <http://www.consilium-medicum.com/article/14921> (дата обращения: 29.02.2013).
23. Березка Н. И., Литовченко В. А., Горячий Е. В., Лапшин Д. В., Морозова Ю. В. Оптимизация хирургической тактики лечения пострадавших с политравмой с использованием шкал оценки тяжести состояния и повреждений // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2014. №4 (175). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-hirurgicheskoy-taktiki-lecheniya-postradavshih-s-politravmoy-s-ispolzovaniem-shkal-otsenki-tyazhesti-sostoyaniya-i-povrezhdeniy> (дата обращения: 05.07.2019).
24. Березка Н.И., Литовченко В.А., Горячий Е.В., Лапшин Д.В., Морозова Ю.В. Оптимизация хирургической тактики лечения пострадавших с политравмой с использованием шкал оценки тяжести состояния и повреждений. Научные ведомости БелГУ. Медицина. Фармация 2014; 25(4): 116–119.
25. Биохимия: учеб. для вузов / под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. – С. 56–59.
26. Бойко В. В., Замятин П. Н., Яковцов И. З., Крутько Е. Н., Аыхман В. Н. Динамика сердечно-сосудистой недостаточности у пострадавших с травматической болезнью // МНС. 2011. №7-8 (38-39). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-serdechno-sosudistoy-nedostatocnosti-u-postradavshih-s-travmaticheskoy-boleznyu> (дата обращения: 17.07.2019).
27. Бойко И. В., Зафт В. Б., Лазаренко Г. О. Организация экстренной медицинской помощи пострадавшим с политравмой на этапах медицинской эвакуации // МНС. 2013. №2 (49). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-ekstrennoy-meditsinskoj>

pomoschi-postradavshim-s-politravmoy-na-etapah-meditsinskoj-evakuatsii (дата обращения: 05.07.2019).

28. Бойко И.В., Зафт В.Б., Лазаренко Г.О. Организация экстренной медицинской помощи пострадавшим с политравмой на этапах медицинской эвакуации. Медицина неотложных состояний 2013; 2(49): 77–84.
29. Бондаренко А.В., Герасимова О.А., Лукьянов В.В., Тимофеев В.В., Круглыхин И.В. Состав, структура повреждений, летальность и особенности оказания помощи у пострадавших на этапах лечения политравмы // Политравма. 2014. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostav-struktura-povrezhdeniy-letalnost-i-osobennosti-okazaniya-pomoschi-u-postradavshih-na-etapah-lecheniya-politravu> (дата обращения: 04.07.2019).
30. Борщикова Т.И., Епифанцева Н.Н., Чурляев Ю.А. Функциональный профиль цитокинов и иммунологическая дисфункция у нейрореанимационных больных // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 42-45.
31. Бояджян Анна Суревна, Мкртчян Г. М., Сукиасян С. Г., Айвазян В. А., Петросян М. Ш., Арутюнян К. К., Мусаелян Р. И., Оганесян Л. П. Иммунные комплексы как индикаторы хронического воспаления, сопутствующего посттравматическому стрессовому расстройству // Медицинская иммунология. 2012. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunnye-kompleksy-kak-indikatory-hronicheskogo-vozpалeniya-soputstvuyushego-posttravmaticheskomu-stressovomu-rasstroystvu> (дата обращения: 05.07.2019).
32. В. М. Єльський, Г. К. Кривобок, Ю. Я. Крюк та ін. Патент України на полезную модель № 52390. Спосіб моделювання дозованого термічного опіку МПК G09В 23/28 (2006.01); 2010.
33. В. Н. Ельский, С. В. Колесникова, Ю. И. Стрельченко. Глава 4. Методы и экспериментальное исследование влияния введения липосом у

- интактных животных. В монографии: Патогенетическая коррекция нанопрепаратом липосом липидной перекисидации при синдроме длительного раздавливания. Донецк: «Каштан»; 2012: 52-61.
34. В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев. Моделирование черепно-мозговой травмы. Донецк: Издательство «Новый мир»; 2008. 140.
35. В.Н.Ельский, В.К.Гусак, Г.К.Кривобок, А.Н.Талалаенко, Э.Я.Фисталь. Взрывная шахтная травма. Донецк; 2002. 170.
36. Вазина И.Р., Верещагина Е.С., Пылаева С.И. и др. Сепсис обожженных и вопросы его патогенеза В сб. "Комбустиология на рубеже веков" Материалы международного конгресса, Москва, 2000 г., с. 43 - 44 4.
37. Вайсман Давид Шуневич Кодирование и выбор первоначальной причины смерти при травмах и отравлениях в соответствии с обновлениями ВОЗ // Судебная медицина. 2015. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kodirovanie-i-vybor-pervonachalnoy-prichiny-smerti-pri-travmah-i-otravleniyah-v-sootvetstvii-s-obnovleniyami-voz> (дата обращения: 17.07.2019).
38. Валиев Э. Ю. Анализ осложнений раннего периода травматической болезни у больных с сочетанной травмой // Вестник экстренной медицины. 2013. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-oslozhneniy-rannego-perioda-travmaticheskoy-bolezni-u-bolnyh-s-sochetannoy-travmoj> (дата обращения: 17.07.2019).
39. Взрывные поражения : руководство для врачей и студентов / [Под ред.чл.-корр. РАМН проф. Э. А. Нечаева]. – СПб. : ИКФ "Фолиант", 2002. – 656 с.
40. Виноградская Ольга, Фадеев Валентин, Липатов Дмитрий Глюкокортикоид-индуцированные нарушения углеводного обмена: патогенез, диагностика. Есть ли повод волноваться, назначая пульс-терапию при эндокринной офтальмопатии? // Актуальная эндокринология. 2015. №11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/glyukokortikoid-indutsirovannyye>

narusheniya-uglevodnogo-obmena-patogenez-diagnostika-est-li-povod-volnovatsya-naznachaya-puls (дата обращения: 05.07.2019).

41. Власов Алексей Петрович, Трофимов Владимир Александрович, Митрошин Александр Николаевич, Шевалаев Геннадий Алексеевич Системный липидный дистресс-синдром при травматической болезни // Травматология и ортопедия России. 2013. №3 (69). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistemnyu-lipidnyu-distress-sindrom-pri-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
42. Власов Алексей Петрович, Шевалаев Геннадий Алексеевич Системный коагуляционно-литический дистресс-синдром при травматической болезни // Травматология и ортопедия России. 2014. №1 (71). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistemnyu-koagulyatsionno-liticheskiy-distress-sindrom-pri-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
43. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противовоспалительные свойства / Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. – Київ: Наукова думка, 1998. – 317 с.
44. Вохминцева Лариса Вениаминовна К вопросу о роли глюкокортикоидов в регуляции эндоцитоза липопротеинов срезами печени // Acta Biomedica Scientifica. 2011. №1-1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-rol-i-glyukokortikoidov-v-regulyatsii-endotsitoza-lipoproteinov-srezami-pecheni> (дата обращения: 05.07.2019).
45. Габрилович М.И. Определение концентрации молекул средней молекулярной массы плазмы крови скрининговым методом: Методические указания / М.И. Габрилович. – Нальчик, 1998. – 21с.
46. Габрилович М.И. Определение концентрации молекул средней молекулярной массы плазмы крови скрининговым методом: Методические указания / М.И. Габрилович. – Нальчик, 1998. – 21с.

47. Гаврилин С. В., Мешаков Д. П., Недомолкин С. В., Кунеев К. П. Особенности лечебной тактики при различных вариантах течения травматической болезни. «Damage control resuscitation» // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012. №1-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-lechebnoy-taktiki-pri-razlichnyh-variantah-techeniya-travmaticheskoy-bolezni-damage-control-resuscitation> (дата обращения: 17.07.2019).
48. Герасимов Лев Владимирович, Карпун Н.А., Пирожкова О.С. Избранные вопросы патогенеза и интенсивного лечения тяжелой сочетанной травмы // Общая реаниматология. 2012. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izbrannye-voprosy-patogeneza-i-intensivnogo-lecheniya-tyazheloy-sochetannoy-travmy> (дата обращения: 18.07.2019).
49. Германашвили Т., Моисирапишвили М., Орахелашвили Г. Иммунологическая реактивность организма во время синдрома длительного сдавления // Изв. АН Грузии. Сер. биол. – 2010. – Т. 28, № 3-4. – С.267-272.
50. Гланц Стентон. Медико-биологическая статистика / Стентон Гланц [пер. с англ. Ю. А. Данилов]. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
51. Говоров В.В., Говорова Н.В., Мангус А.Э. Прогностическая оценка показателей основных систем жизнеобеспечения и шкалы АРАСНЕ II у пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Политравма 2011; 2: 42–47.
52. Городник Г.А. Патогенез боевой травмы (обзор литературных данных). Архив клинической и экспериментальной медицины. 2015; 24(1): 51-57.
53. Городник Г. А. Патогенез боевой травмы (обзор литературных данных) / Г. А. Городник, В. Н. Ельский, Н. Н. Смирнова, Ю. И. Стрельченко, Е. В. Онищенко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2015. – Том 24. – № 1. – С. 51-57.

54. Гулюк А. Г., Желнин Е. В. Провоспалительные цитокины при травме альвеолярной кости у крыс в условиях введения дексаметазона // Экспериментальна і клінічна медицина.– 2013. – №1. – С. 262-265.
55. Гуманенко Е.К. Объективная оценка тяжести травмы. СПб; 1999; 109 с.
56. Гурьев С.Е., Филь А.Ю., Танасиенко О.Н. Анализ непосредственных причин смерти у пострадавших с политравмой и повреждениями скелета // Травма. 2015. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-neposredstvennyh-prichin-smerti-u-postradavshih-s-politravmoy-i-povrezhdeniyami-skeleta> (дата обращения: 17.07.2019).
57. Давыдов Д.А., Устьянцева Ирина Марковна, Агаджанян Ваграм Ваганович, Авдалян Ашот Меружанович, Лушникова Елена Леонидовна Уровень экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (vegf) и тетрагидрат-резистентной кислой фосфатазы (trasp) в костной ткани головки бедра при коксартрозе // Политравма. 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-ekspressii-faktora-rosta-endoteliya-sosudov-vegf-i-tetrat-rezistentnoy-kisloy-fosfatazy-trasp-v-kostnoy-tkani-golovki-bedra-pri> (дата обращения: 05.07.2019).
58. Делевский Ю.П. Иммунопатологические проявления при дистрофических заболеваниях позвоночника и крупных суставов и их патогенетическое значение / Ю.П. Делевский, Е.Б. Волков // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1997. - № 3. – С.33-35.
59. Денисенко В.Н. Оценка тяжести и прогноз травматического шока у пострадавших с сочетанной травмой / В.Н. Денисенко, В.В. Бурлика, С.А. Король, В.В. Бондаренко // Проблемы военного здравоохранения. - Киев: Янтар, 2002. - С. 8-15.
60. Дерябин И.И. Травматическая болезнь / Дерябин И.И., Насонкин О.С. - М.: Медицина, 1987. - 304 с.
61. Дзантиев Б. Б., Урусов А. Е., Жердев А. В. Современные методы иммунохимического анализа: сочетание чувствительности и скорости // Biotechnol. аста. 2013. №4. URL:

- <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-immunohimicheskogo-analiza-sochetanie-chuvstvitelnosti-i-skorosti> (дата обращения: 05.07.2019).
62. Дзеранова Л. К., Панкратова Ю. В., Белая Ж. Е., Пигарова Е. А., Манченко О. В., Рожинская Л. Я., Григорьев А. Ю., Колесникова Г. С. Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложности дифференциальной диагностики и лечения // Ожирение и метаболизм. 2012. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/giperkortitsizm-i-metabolicheskiy-sindrom-slozhnosti-differentsialnoy-diagnostiki-i-lecheniya> (дата обращения: 05.07.2019). -
63. Диагностика и консервативное лечение заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы : Справ. в 8 томах / [А.А. Корж, В.П. Черных, В.А. Филиппенко и др.] – Харьков: Основа, 1997. – (Остеоартроз) Т. 2.– 88 с.
64. Диагностика и лечение оппортунистических микозов/Под ред.Климко Н.Н. СПб, 2008. 197 с.
65. Долгов В.В. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей / [Долгов В.В., Морозова В.Т., Марцишевская Р.Л. и др.] – М.: Медицина, 1995. – 211 с.
66. Долгов В.В. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей / [Долгов В.В., Морозова В.Т., Марцишевская Р.Л. и др.] – М.: Медицина, 1995. – 211 с.
67. Донченко Л.И. Оценка иммунного статуса и процессов метаболизма у пострадавших в динамике травматической болезни на основе кластерного анализа / Л.И. Донченко, А.В. Степура, И.А. Шамардина, Н.В. Анпилова // Український журнал телемедицини та медичної телематики. – 2009. – Т.7, № 2. – С. 154-159.
68. Доржеев В.В. Содержание IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, IL-10 и TNF $\alpha$  у пациентов с политравмой. Забайкальский медицинский вестник 2014; 4: 132–135.

69. Дорожно-транспортный травматизм: доклад ВОЗ, 2015 г.  
[https://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/ru/](https://www.who.int/violence_injury_prevention/ru/)
70. Дубров В.Э., Блаженко А.Н., Ханин М.Ю., Горбунов И.А., Блаженко А.А., Кобрицов Г.П., Хашагульгов Г.М. Реализация принципа динамического контроля повреждений (damage control) в остром периоде политравмы // Политравма. 2012. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/realizatsiya-printsipa-dinamicheskogo-kontrolya-povrezhdeniy-damage-control-v-ostrom-periodе-politravmy> (дата обращения: 05.07.2019).
71. Дубров В.Э., Блаженко А.Н., Ханин М.Ю., Горбунов И.А., Блаженко А.А., Кобрицов Г.П., Хашагульгов Г.М. Реализация принципа динамического контроля повреждений (damage control) в остром периоде политравмы. Политравма 2012; 2: 68–73.
72. Евдокимова Н.В., Спиридонова Т.Г., Черненькая Т.В. Липополисахариды (эндотоксины) грамотрицательных бактерий как маркеры бактериемии и септического состояния у пациентов с ожогами//Медицина критических состояний. 2009. № 5. С. 47-51. 16.
73. Егиазарян К.А., Черкасов С.Н., Аттаева Л.Ж. Мониторинг эффективности мероприятий, проводимых в рамках государственной политики в сфере профилактики травматизма в России // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2016. – №9-10. - С. 19-25.
74. Еликов Антон Вячеславович, Караваев С. А., Цапок П. И. Особенности метаболизма у больных с переломом костей голени и бедра в зависимости от срока иммобилизации // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-metabolizma-u-bolnyh-s-perelomom-kostey-goleni-i-bedra-v-zavisimosti-ot-sroka-immobilizatsii> (дата обращения: 18.07.2019).
75. Ельский В. Н., Зяблицев С. В., Крюк Ю. Я., Кривобок Г. К., Золотухин С. Е., Колесникова С. В., Пищулина С. В., Антонов Е. В., Сидун М. С., Заведя Т. Л., Стрельченко Ю. И. Патопфизиология травмы (обзор

- экспериментального коллективного исследования проблемы за 40 лет). Вісник морфології. 2015; 21 (1): 242-251.
76. Ельский В. Н., Крюк Ю. Я., Кривобок Г. К., Золотухин С. Е., Пищулина С. В., Сидун М. С., Заведя Т. Л., Стрельченко Ю. И. Экспериментальное коллективное исследование патофизиологии травмы за 40 лет. Университетская клиника. 2016; 12 (1): 65-69.
77. Ельский В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е. и соавт. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. Донецк «Лебедь» 2002. – 360 с.
78. Ельский В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е., Крюк Ю.Я., Шпаченко Н.Н., Длугоканский Д.М., Ельский А.В. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. Донецк; 2002. 359.
79. Ельский Виктор Николаевич, Золотухин С.Е., Шпаченко Н.Н., Крюк Ю.Я., Ельский К.В., Кривобок А.Г. Особенности нарушения кальциевого обмена при тяжелой механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. 2009. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-narusheniya-kaltsievogo-obmena-pri-tyazheloy-mehanicheskoy-travme-protekayuschey-na-fone-steroidnogo-osteoporoza> (дата обращения: 05.07.2019).
80. Ельский В. Н., Кривобок А. Г., Антонов Е. В. и др. Системная гемодинамика при комбинированном действии факторов шахтного взрыва и электрического тока в эксперименте. Медицинский вестник Башкортостана. 2009; 4 (2): 80-83.
81. Ермолаева Н.К., Маскин С.С., Боско О.Ю., Александров В.В., Таджиева А.Р. Структура летальности и анализ ошибок при сочетанной закрытой травме живота // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. №7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/struktura-letalnosti-i-analiz-oshibok-pri-sochetannoy-zakrytoy-travme-zhivota> (дата обращения: 18.07.2019).

82. Ермоленко В.Н. Фосфорно-кальциевый обмен и почки / В.Н. Ермоленко // Нефрология: Руководство для врачей ; под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – С. 62-75.
83. Есентаева Ж.М. Medical social aspects of injuries and ways of improving // Вестник КазНМУ. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/medical-social-aspects-of-injuries-and-ways-of-improving> (дата обращения: 17.07.2019).
84. Єльський В. М., Кривобок Г. К., Стрельченко Ю. І. Моделювання дозованого термічного опіку у лабораторних тварин для розробки ефективних методів лікування. Питання судової медицини та експертної практики. 2010; 10: 102-104.
85. Єльський В. М., Кривобок Г. К., Бондаренко Н. М. та ін. Вплив електричного струму на системну гемодинаміку при експериментальній вибуховій шахтній травмі. Питання експериментальної та клінічної медицини (збірник статей). 2010; 14 (2): 165-169.
86. Желнин Е.В. Провоспалительные цитокины при одонтогенных воспалительных заболеваниях челюсти // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 6. – С. 17-19;  
URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=5144> (дата обращения: 17.07.2019).
87. Заболеваемость населения по основным классам болезней 2014-2019. <https://www.gks.ru/>
88. Заплаткин К.Е. Прогнозирование исходов травматической болезни и оптимальной терапии в начальном ее периоде / К.Е. Заплаткин, В.А. Бабоша, С.Е. Золотухин С.Е. // Ортопедия и травматология. – 1988. – № 1. – С. 65-67.
89. Зенько Н. А. Особливості порушень та корекція кальцієвого обміну при черепно-мозковій травмі на фоні глюкокортикоїдного остеопорозу:

- автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.04 / Н. А. Зенько ; Харк. нац. мед. ун-т. – Х., 2011. – 20 с. – укр.
90. Золотухин С. Е., Битюков Д. С., Шпаченко Н. Н., Махнева А. В., Степанюк Д. А. Особенности развития бактериемии и сепсиса при гнойно-воспалительных осложнениях травматической болезни // Травма. 2011. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-razvitiya-bakteriemii-i-sepsisa-pri-gnoyno-voispalitelnyh-oslozhneniyah-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
91. Золотухин С. Е., Корнейчук А. С., Крюк А. Ю., Шпаченко Н. Н. Прогностическое значение гиперметаболизма при тяжелой механической травме в эксперименте // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2008. №4-2 (24). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskoe-znachenie-gipermetabolizma-pri-tyazheloy-mehanicheskoy-travme-v-eksperimente> (дата обращения: 05.07.2019).
92. Золотухин С. Е., Нечепорчук А. В., Шпаченко Н. Н., Крюк Ю. Я., Попов С. В. Особенности иммунологических нарушений при сочетанной черепно-мозговой травме и турникетной токсемии // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013. №4 (44). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-immunologicheskikh-narusheniy-pri-sochetannoy-cherepno-mozgovoy-travme-i-turniketnoy-toksemii> (дата обращения: 05.07.2019).
93. Золотухин С.Е. Травматическая болезнь у шахтеров глубоких угольных шахт Донбасса // Клиническая хирургия. -1998. -№10. - С. 33-36.
94. Зяблицев С.В. Взаимодействие оксида азота и цитокинов при травматической болезни / С.В. Зяблицев, С.В. Пищулина, М.С. Кишеня // Травма. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 18-21.
95. Зяблицев С.В. Патогенез функционирования нейрогуморальных регуляторных систем в остром периоде травматической болезни при

- черепно-мозговой травме : автореферат дис. на здоб. наук. ступ. д-ра мед. наук : спец. 14.03.04 – «Патологічна фізіологія» / С.В. Зяблицев. – Донецк, 2005. – 42 с.
96. Зяблицев С.В. Состояние гормональной регуляции уровня кальция в крови при черепно-мозговой травме / С.В. Зяблицев // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 2004. - Т.13, № 1-2. - С. 34-36.
97. Зяблицев С.В. Патогенетичні механізми нейроендокринної та імунної регуляції в гострому періоді травматичної хвороби / С.В. Зяблицев, М.С. Кишеня, С.В. Піщуліна, С.Я. Коровка // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 2. – С. 127-128.
98. Исмагилов Ф.А. Патент RU 2341831 G09B23/28. Способ моделирования синдрома длительного раздавливания у лабораторных животных; 2001.
99. Использование информационной системы «Уран» для управления качеством лабораторных исследований / В. Я. Уманский, С. В. Зяблицев, П. А. Чернобрывцев [та інші] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 87-91.
100. Какорина Е. П., Огрызко Е. В., Андреева Т. М. Информационное обеспечение статистики травматизма в Российской Федерации // Врач и информационные технологии. 2014. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/informatsionnoe-obespechenie-statistiki-travmatizma-v-rossiyskoj-federatsii> (дата обращения: 17.07.2019).
101. Какорина Екатерина Петровна, Андреева Т.М., Поликарпов А.В., Огрызко Е.В. Состояние дорожно-транспортного травматизма по данным официальной медицинской статистики // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-dorozhno-transportnogo-travmatizma-po-dannym-ofitsialnoy-meditainskoj-statistiki> (дата обращения: 17.07.2019).

102. Калашников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2-х томах / Калашников В.С. – Минск: Беларусь, 2002. – Т. 2. – 360 с.
103. Калашников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / Калашников В.С. – Минск: Беларусь, 2002. – Т. 2. – 360 с.
104. Калашников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / Калашников В.С. – Минск: Беларусь, 2002. – Т. 2. – 360 с.
105. Калинин О. Г. Травматическая болезнь // Травма. 2013. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/travmaticheskaya-bolezn> (дата обращения: 17.07.2019).
106. Канаев П. М., Коннов Ю. Г., Плотникова Н. А. Патологические механизмы эндогенной интоксикации при травматической болезни // Вестник Здоровье и образование в XXI веке. 2010. №7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patofiziologicheskie-mehanizmy-endogennoy-intoksikatsii-pri-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
107. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность // Заочная академия последипломного образования. – Минздрав РФ: Москва. – 1998. – С. 21-30.
108. Киреева Елена Анатольевна Изменения белкового метаболизма после скелетной травмы(обзор литературы) // Гений ортопедии. 2013. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmeneniya-belkovogo-metabolizma-posle-skeletnoy-travmy-obzor-literatury> (дата обращения: 18.07.2019).
109. Климова Ж.А., Зафт А.А., Зафт В.Б. Современная лабораторная диагностика остеопороза // МЭЖ. 2014. №7 (63). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-laboratornaya-diagnostika-osteoporoza> (дата обращения: 05.07.2019).

110. Климовицкий В. Г., Абдаллах Аль Шобаки Салем, Шпаченко Н. Н., Золотухин С. Е. Прогнозирование осложнений с учетом эффективности противошоковых мероприятий в раннем периоде травматической болезни // Травма. 2013. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovanie-oslozhneniy-s-uchetom-effektivnosti-protivoshokovyh-meropriyatiy-v-rannem-periodе-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
111. Климовицкий В.Г. Влияние гормонов щитовидной и паращитовидной желез на механизмы резорбции и формирования костной ткани при глюкокортикоидном остеопорозе (экспериментальное исследование) / В.Г. Климовицкий, С.Е. Золотухин, А.В. Буфистова, Н.Н. Шпаченко, С.С. Крапивин // Український морфологічний альманах. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 30-34.
112. Клинико-лабораторный мониторинг аминокислот и гормональный состав плазмы при остеопорозе / Э.В. Руденко, З.И. Куваева, В.С. Камышников [и др.] // Медицинская панорама. – 2003. - №6. – С. 74-75.
113. Кнорринг Г.Ю. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии / Г.Ю. Кнорринг // Цитокины и воспаление, 2005. – Т. 4, № 4. – С. 45-49.
114. Ковешников В.Г. Рост, строение и формообразование костей скелета белых крыс после иммуностимуляции / В.Г. Ковешников, В.М. Фролов, С.А. Кащенко // Український морфологічний альманах, 2005. – Т. 3,
115. Колкер И.И. Инфекция и иммунитет при термических поражениях. Хирургия, 1980, № 5, 17-21 б. Кузин М.И., Сологуб В.К., Юденич В.В. Ожоговая болезнь, М. "Медицина", 1982.
116. Колкер И.И., Победина В.Г. Фагоцитарная активность лейкоцитов крови и некоторые пути ее стимуляции у ожоговых больных. Клиническая медицина, 1978, VI, № 5, 94-97 5.

117. Колсанов А.В., Алипов В.В., Лебедев М.С., Добрейкин Е.А., Лимарева Л.В. Патент РФ 2472232. Способ моделирования термической ожоговой раны кожи у лабораторных животных; 24.03.11.
118. Концепция травматической болезни на современном этапе и аспекты прогнозирования ее исходов / В.Н. Ельский, В.Г. Климовицкий, В.Н. Пастернак [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2003. – Т. 12. - № 1. – С. 87-92.
119. Кочеровец В.И. Методические рекомендации по микробиологической диагностике заболеваний, вызванных неспорообразующими анаэробными бактериями // [В.И. Кочеровец, А.А. Петраков, Т.Р. Пономарева и др.] – М., 1996. – 49 с.
120. Крюк Ю.Я., Ельский В.Н., Линчевская Л.П., Бондаренко Н.Н., Пищулина С.В., Стрельченко Ю.И., Фабер А.И., Есаулов А.Д. Эффективность миакальцика при лечении остеопоретических крыс с тяжелой черепно-мозговой травмой по данным изменения отдельных показателей кальциевого обмена и цитокинов. Актуальные вопросы реабилитологии и педагогики: сборник научных трудов. 2018; 4(2): 247-257.
121. Крюк Ю. Я., Золотухин С. Е., Стрельченко Ю. И., Нечепорчук А. В. Экспериментальная черепно-мозговая травма и фармакотерапия кверцитином. Университетская клиника. 2015; 11 (2): 47-51.
122. Крюк Ю. Я., Золотухин С. Е., Стрельченко Ю. И., Нечепорчук А. В. Черепно-мозговая травма и фармакотерапия кверцитином. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2015; 24 (1): 30-33.
123. Кулаичев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows STADIA. / Кулаичев А.П. – М.: Информатика и компьютеры, 1999. – 342 с.
124. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.

125. Левит Д.А. Выраженность цитокинемии и расстройств белкового обмена у больных с абдоминальным сепсисом / Д.А. Левит, И.Н. Лейдерман, О.Г. Малкова // Вестник интенсивной терапии. – 2006. - № 1. – С. 36-39.
126. Левченко Т.В., Кравцов С.А., Корнев А.Н., Шаталин А.В., Дзубан Г.Г. Анализ госпитальной летальности и качества клинической диагностики у пострадавших с политравмой. Политравма 2014; 3: 24–32.
127. Лейдерман И.Н. Синдром гиперметаболизма - универсальное звено патогенеза критических состояний / И.Н. Лейдерман, В.А. Руднов, А.В. Клейн, Э.К. Николаева // Вестник интенсивной терапии. - 1997. - №3. - С. 17-23.
128. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы / И.Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии. - 1999. - №3. - С. 19-20.
129. Леонов С.А., Огрызко Е.В., Андреева Т.М. Динамика основных показателей автодорожного травматизма в Российской Федерации. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2009. - № 3. – С. 86-91.
130. Леонов Сергей Алексеевич, Огрызко Елена Вячеславовна, Зайченко Наталия Михайловна О некоторых особенностях травматизма в Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. 2009. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-nekotoryh-osobennostyah-travmatizma-v-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 17.07.2019).
131. Луканина С. Н., Сахаров А. В., Просенко А. Е., Аношина Н. А., Букреева Л. Н. Особенности обмена кальция в кишечнике и костной ткани крыс при глюкокортикоид-индуцированном окислительном стрессе // Вестник КрасГАУ. 2012. №7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-obmena-kaltsiya-v-kishechnike>

i-kostnoy-tkani-krysa-pri-glyukokortikoid-indutsirovannom-okislitel'nom-stresse (дата обращения: 05.07.2019).

132. Лукаш Корибалськи. Сепсис: патогенез, этиология, микробиологическая диагностика / Лукаш Корибалськи // Лабораторная диагностика. – 2003. - № 4. – С. 63-65
133. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов / Е.А. Лукина // Всероссийский журнал гастроэнтерологии, гематологии, колопроктологии. – 1998. - Т. 8, № 5. – С. 7-12.
134. Люлин Сергей Владимирович, Мещерягина Иванна Александровна, Самусенко Дмитрий Валерьевич, Стефанович Сергей Сергеевич Тактика лечения травматической болезни у пациентов с политравмой на реанимационном этапе // Гений ортопедии. 2015. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/taktika-lecheniya-travmaticheskoy-bolezni-u-patsientov-s-politravmoj-na-reanimatsionnom-etape> (дата обращения: 04.07.2019).
135. Лях Ю. Е. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2004.– Т.8, №1. – С.155-167.
136. Лях Ю. Е. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2004.– Т.8, №1. – С.155-167.
137. Макеев Александр Александрович, Салагаева Анжелика Дмитриевна, Просенко Александр Евгеньевич Структурно-функциональная организация пластинки роста тела позвонка крыс в условиях глюкокортикоид-индуцированного окислительного стресса и применения антиоксиданта «Тиофан» // Вестник НГПУ. 2015. №1 (23). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturno-funktsionalnaya-organizatsiya-plastinki-rosta-tela-pozvonka-krys-v-usloviyah-glyukokortikoid-indutsirovannogo-okislitel'nogo-stressa-i-primeneniya-antioksidanta-tiofan>

- organizatsiya-plastinki-rosta-tela-pozvonka-krysa-v-usloviyah-glyukokortikoid-indutsirovannogo (дата обращения: 05.07.2019).
138. Марутян Зинаида Гагиковна, Картавенко В.И., Петриков С.С., Киласева О.Н., Ховрин Д.В., Бармина Т.Г. Водно-электролитные расстройства у пострадавшего с тяжелой черепно-мозговой травмой // Анестезиология и реаниматология. 2016. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vodno-elektrolitnye-rasstroystva-u-postradavshego-s-tyazhelyoy-cherepno-mozgovoy-travmoy> (дата обращения: 18.07.2019).
139. Маршалл В.Д. Клиническая биохимия. – М.-СПб.: Бином-Невский проспект, 2002. – 384 с.
140. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия/ Маршалл В.Дж. ; пер. с англ. – М.-СПб: Бином — Невский диалект, 2002. - 348 с.
141. Маслова Н.Н. Состояние цитокинового статуса больных в разные периоды травматической болезни головного мозга / Н.Н. Маслова, Е.В. Семакова, Р.Я. Мешкова // Иммунол., алергол., инфектол. – 2001. - № 3. – С.26-30.
142. Матвеев Р.П., Гудков С.А., Брагина С.В. Мониторинг региональных детерминантных медико-социальных признаков у пострадавших с шокогенной травмой // Экология человека. 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-regionalnyh-determinantnyh-mediko-sotsialnyh-priznakov-u-postradavshih-s-shokogennoy-travmoy> (дата обращения: 18.07.2019).
143. Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции по проблеме термических поражений. Челябинск, 1999, с.6 - 8 3.
144. Матолич У.Д. Цитокинова та імунна дисфункція в патогенезі запальних ускладнень переломів нижньої щелепи: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.03.04 / У.Д. Матолич; Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького МОЗ України, Держ. вищ. навч. закл. "Терноп. держ. мед. ун-т ім. І.Я. Горбачевського". – 2012. – Т. 2. – 18 с.

145. Медведев А.Н. Сывороточный уровень интерлейкина 6 при ревматоидном артрите / А.Н. Медведев, Н.И. Коршунов, Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина // Клин. ревматология. – 1996. - № 1. – С. 12-14.
146. Медведев В. В. Клиническая лабораторная диагностика / В. В. Медведев, Ю. З. Волчек. – Санкт-Петербург: Гиппократ, 2006. – 360 с.
147. Медведев В. В. Клиническая лабораторная диагностика / В. В. Медведев, Ю. З. Волчек. – Санкт-Петербург: Гиппократ, 2006. – 360 с.
148. Медицинская микробиология: учеб. пособие / под ред. В.Б. Сбойчакова. – СПб.: ВМедА, 1997. – Ч. 1. – 149 с.
149. Меньшиков Д.Д., Олейник В.А., Янискер Г.Я. и соавт. Оптимизация надзора за экологией микрофлоры очагов нагноения//Антибиотики и химиотерапия. 1990. Т. 35, № 7. С. 44-47. 14. Математическая статистика в клинических исследованиях/Под ред. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 304 с.
150. Меньшикова Светлана Владимировна, Кетова Галина Григорьевна, Попилов Михаил Андреевич Интоксикация. Грани патогенеза: старое и новое. Вариант решения // Главврач Юга России. 2017. №2 (54). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/intoksikatsiya-grani-patogeneza-staroe-i-novoe-variant-resheniya> (дата обращения: 04.07.2019).
151. Меньшов В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшов. – М.: Медицина, 1987. – 150 с.
152. Минченко Б.И. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть 1. Резорбция кости / Б.И. Минченко, Д.С. Беневоленский, Р.С. Тишенина // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. -№ 1. - С. 8-15.
153. Минченко Б.И. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть 2. Образование кости / Б.И. Минченко, Д.С.

- Беневольский, Р.С. Тишенина // Клиническая лабораторная диагностика, 1999. - № 4. – С.11 – 16.
154. Миронов П.И., Юнусов Д.И., Гумеров А.А. Современные подходы к прогнозированию исхода тяжелой сочетанной травмы у детей. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2013; 10(3): 56–61.
155. Мирошниченко Я.С., Кандалова Е.Н. Особенности клинического течения и микробиологической диагностики сепсиса у больных с термическими поражениями в Челябинском ожоговом центре. Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции по проблеме термических поражений. Челябинск, 1999, с.67 - 68
156. Моновцов И. А., Лазаренко В. А., Блинков Ю.Ю., Лазарев Е.В. Патент РФ 2210118. Способ моделирования ожоговой травмы в эксперименте у животных; 08.10.01.
157. Мороз В.В., Молчанова Л.В., Муравьева М.Ю., Марченков Ю.В., Решетняк В.И. Нарушения липидного обмена после тяжелой механической травмы // Общая реаниматология. 2006. №5-6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-lipidnogo-obmena-posle-tyazheloy-mehanicheskoy-travmy> (дата обращения: 18.07.2019).
158. Мороз В.В., Мягкова Екатерина Александровна, Жанатаев А.К., Рябов Г.А., Остапченко Д.А., Дурнев А.Д., Решетняк В.И. Повреждения днк и процессы клеточной гибели лейкоцитов у пострадавших с тяжелой травмой // Общая реаниматология. 2014. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/povrezhdeniya-dnk-i-protsessy-kletochnoy-gibeli-leykotsitov-u-postradavshih-s-tyazheloy-travмой> (дата обращения: 04.07.2019).
159. Назарова Е.О., Карпов С.М., Апагуни А.Э., Вышлова И.А. Современный взгляд на патогенетические механизмы травматической болезни при политравме (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyuy-vzglyad-na-patogeneticheskie>

- mehanizmy-travmaticheskoy-bolezni-pri-politravme-obzor-literatury (дата обращения: 17.07.2019).
160. Налапко Ю.И. Использование оценочных систем в определении тяжести травмы - первый шаг к стандарту интенсивной терапии (обзор) / Ю.И. Налапко // Боль, обезболивание и интенсивная терапия. - 1999. - №2. - С. 16-26.
  161. Насонова В. А. и др. Современные аспекты глюкокортикоидной терапии ревматических заболеваний // Пособие для врачей. – М., 2009. – 40 с.
  162. Некрасова М.Р. Проблема остеопении в йододефицитном регионе / М.Р. Некрасова, Л.А. Суплотова, Л.И. Давыдова // Клиническая медицина. – 2006. – Том 84, № 1. – С. 62–65.
  163. Нигуляну В.И., Ельский В.Н., Криворучко Б.И., Зорькин А.А. Синдром длительного раздавливания. Кишинев: Штиинца; 1984.222.
  164. Нимер С. Н., Титова Г. В. Анализ структуры смертельной транспортной травмы по аутопсийным данным // Проблемы здоровья и экологии. 2014. №1 (39). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-struktury-smertelnoy-transportnoy-travmy-po-autopsiynym-dannym> (дата обращения: 17.07.2019).
  165. Олейник Г.А., Григорьева Т.Г., Федак Б.С. Ожоги и отморожения.
  166. Особенности метаболических процессов острого периода множественной травмы конечностей / С.Н. Кривенко, А.К. Рушай, Л.Л. Донченко и др. // Скорая медицинская помощь. – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 39-40.
  167. Патент Украины на полезную модель № 52390. Спосіб моделювання дозованого термічного опіку МПК G09В 23/28 (2006.01) / В. М. Єльський, Г. К. Кривобок, Ю. Я. Крюк, Ю. І. Стрельченко. Бюл. № 16, 2010. – 4 стор.
  168. Патент Украины на полезную модель № 52390. Спосіб моделювання дозованого термічного опіку МПК G09В 23/28 (2006.01) /

- В. М. Єльський, Г. К. Кривобок, Ю. Я. Крюк, Ю. І. Стрельченко. Бюл. № 16, 2010. – 4 стор.
169. Перцов В.И. Анализ причин летальности при механических травмах на догоспитальном этапе в возрастном аспекте. (По данным Запорожского областного бюро судебно-медицинской экспертизы за 2009 год) / В.И. Перцов, Д.С. Ивахненко, К.В. Миренков, Я.В. Телушко // Хірургія України. – 2010. – № 2. – С. 77-80.
170. Петров С.В. Общая хирургия: "Питер", 2003.
171. Пивоварова Л.И., Арискина О.Б., Ассур М.В. и др. Иммунологический статус и его коррекция у пострадавших с ожоговым сепсисом. Сборник научных статей XIX съезда хирургов Украины. Харьков, 2000 г., с. 337 - 338
172. Пищулина С.В. Летальность в остром периоде травматической болезни у крыс с различным типом реакции регуляторных систем кальциевого гомеостаза / С.В. Пищулина, С.В. Зяблинцев // Вопросы экспериментальной и клинической медицины: Сб. ст. – 2001. – Вып. 5, Т. 1. – С. 78-81.
173. Пищулина С.В. Прогнозування завершення гострого періоду травматичної хвороби за допомогою методів математичного моделювання / С.В. Пищулина // Травма. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 402-406.
174. Плещева А. В., Пигарова Е. А., Дзеранова Л. К. Витамин d и метаболизм: факты, мифы и предубеждения // Ожирение и метаболизм. 2012. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-i-metabolizm-fakty-mify-i-predubezhdeniya> (дата обращения: 05.07.2019).
175. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку: У 3 т. — Т. 3. — К., 2009. — 664 с.
176. Поворознюк В.В., Дедух Н.В., Макогончук А.В. Влияние кальцитонина на репаративную регенерацию костной ткани // Травма. 2014. №4.

- URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-kaltsitonina-na-reparativnyuyu-regeneratsiyu-kostnoy-tkani> (дата обращения: 05.07.2019).
177. Показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики за 2014-2019 года (статистические материалы) <http://rcozmsit.zdravdnr.ru>
  178. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения / под ред. Е. К. Гуманенко и В. К. Козлова. – М.: ГЭОЕФЗ-Медиа, 2008. – 608 с.
  179. Полушин Ю.С., Афанасьев А.А., Пивоварова Л.П., Малышев М.Е. Клинико-диагностическое значение уровня прокальцитонина у пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-diagnosticheskoe-znachenie-urovnya-prokaltsitonina-u-postradavshih-s-tyazhyoloy-sochetannoy-travmoy> (дата обращения: 05.07.2019).
  180. Потанина О.К., Дорфман А.Г., Огурцова Е.В., Швырев С.Л., Зарубина Т.В. Сравнение эффективности прогностических шкал оценки тяжести состояния в разных диагностических группах среди реанимационных больных хирургического профиля. Информационно-измерительные и управляющие системы 2011; 9(12): 75–81.
  181. Про захист тварин від жорсткого поводження : закон України № 3447-IV / Верховна Рада України // Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 27. – С. 230.
  182. Про захист тварин від жорсткого поводження : закон України № 3447-IV / Верховна Рада України // Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 27. – С. 230.
  183. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии / Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, Т.Б. Бражник [и др.] // Вестн. интенсив. тер. – 2003. - №1. – С. 12-16.

184. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Крылов В.В. Исходы лечения у пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой на госпитальном этапе оказания медицинской помощи. Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь 2013; 1: 38–45.
185. Равшан Нигматуллаевич Хакимов, З. Р. Сайдалиев, А. Д. Исмаилов Лечение больных с сочетанной травмой в раннем и позднем периоде травматической болезни // Вестник экстренной медицины. 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-bolnyh-s-sochetannoy-travmoy-v-rannem-i-pozdnem-periodе-travmaticheskoy-bolezni> (дата обращения: 17.07.2019).
186. Радивилко Артем Сергеевич, Григорьев Е.В. Полиорганная недостаточность при тяжелой сочетанной травме: структура и прогноз формирования // МВК. 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/poliorgannaya-nedostatochnost-pri-tyazheloy-sochetannoy-travme-struktura-i-prognoz-formirovaniya> (дата обращения: 05.07.2019).
187. Радивилко Артем Сергеевич, Григорьев Евгений Валерьевич Динамика сывороточных маркеров апоптоза у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Journal of Siberian Medical Sciences. 2014. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-syvorotochnyh-markerov-apoptoza-u-postradavshih-s-tyazheloy-sochetannoy-travmoy> (дата обращения: 05.07.2019).
188. Радьков И.В., Лаптев В.В., Плехова Н.Г. Технологии моделирования диффузной черепно-мозговой травмы. Современные проблемы науки и образования. 2018; 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27744>.
189. Ранняя диагностика и лечение инфекционных осложнений у детей с тяжелой термической травмой. Диссертации и автореферата Сошкина, В В Москва 2008

190. Розанов В.Е., Бондаренко А.В., Болотников А.И., Гюнтер Н.А., Розанова М.В., Мазилина А.Н. Некоторые иммунологические критерии оценки тяжести течения травматической болезни у пострадавших пожилого возраста // Клиническая геронтология. 2010. №9-10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-immunologicheskie-kriterii-otsenki-tyazhesti-techeniya-travmaticheskoy-bolezni-u-postradavshih-rozhilogo-vozrasta> (дата обращения: 17.07.2019).
191. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции / Никитенко В.И., Захаров В.В., Бородин А.В. [и др.] // Хирургия. – 2001. - № 2. – С. 63-66.
192. Руководство по клинической и лабораторной диагностике : Ч. 1 / М.А. Базарова, А.И. Воробьев. – Киев, 1996. – 450 с.
193. С. В. Зяблицев, В. М. Єльський, Ю. І. Стрельченко, С. В. Піщуліна. Механізми і стадійність порушень, які зумовлюють розвиток синдрому ендогенної інтоксикації. Вісник морфології. 2014; 20 (2): 318-324.
194. Самусенко Д.В., Ерохин А.Н., Мартель И.И. Проблема диагностики травматической болезни и условия ее решения // Политравма. 2012. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-diagnostiki-travmaticheskoy-bolezni-i-usloviya-ee-resheniya> (дата обращения: 17.07.2019).
195. Селезнев С. А. Травматическая болезнь: Актуальные аспекты проблемы / Селезнев С. А., Худайберенов Г. С. — Ашхабад, 1984. – 302 с.
196. Селезнев С.А. Травматическая болезнь (30 лет размышлений) / С.А. Селезнев, Ю.Б. Шапот, С.Ф. Багненко // Скорая медицинская помощь. – 2003. – Т. 4. - № 4. – С. 6-7.
197. Селиверстов П.А., Шапкин Ю.Г. Оценка тяжести и прогнозирование исхода политравмы: современное состояние проблемы (обзор) // Современ. технол. мед.. 2017. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-tyazhesti-i-prognozirovanie-ishoda>

- politravmy-sovremennoe-sostoyanie-problemy-obzor (дата обращения: 05.07.2019).
198. Семенова Анастасия Николаевна, Дутов Алексей Александрович, Пинелис Иосиф Семенович Влияние ортопедического метода фиксации отломков на изменение биохимических показателей метаболизма костной ткани при переломе нижней челюсти // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-ortopedicheskogo-metoda-fiksatsii-otlomkov-na-izmenenie-biohimicheskikh-pokazateley-metabolizma-kostnoy-tkani-pri-perelome> (дата обращения: 05.07.2019).
  199. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико- диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика. Практическое руководство/Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. М.: Литтерра, 2006. 172 с. 12.
  200. Сиротко В.В. Множественная и сочетанная травма в структуре травматизма // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2014. - №1(3). - С. 104–107.
  201. Система ионизированный кальций-кальцийрегулирующие гормоны при соматических болезнях у детей / Е.Н. Арсеньева, Ю.С. Акоев, Е.С. Тюменцева [и др.] // Рос. педиатр. журн. – 2006. – № 4. – С. 60-63.
  202. Смолякова Т. В., Стрельченко Ю. І. Удосконалення пристрою для дослідження впливу змін барометричного тиску на організм. Первый независимый научный вестник. 2015; 5: 17-20.
  203. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. 512 с.
  204. Соколов В.А., Бялик Е.И., Файн А.М., Смоляр А.Н., Евстигнеев Д.В. Лечение нестабильных повреждений таза на реанимационном этапе у пострадавших с политравмой. Политравма 2011; 2: 30–35.
  205. Сорокин Э.П., Грицан А.И., Пономарев С.В., Шиляева Е.В. Опыт применения прогностических шкал для оценки выживаемости у

- пациентов с сочетанными травмами груди и живота. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2013; 10(5): 47–50.
206. Спиридонова Т.Г., Смирнов С.В., Лазарева Е.Б. и соавт. Системный воспалительный ответ у обожженных: бактериемия и сепсис//Медицина критических состояний. 2006. № 5. С. 37-44.
207. Стандартная ошибка доли. <https://statanaliz.info/statistica/opisanie-dannyx/dispersiya-i-standartnaya-oshibka-doli/>
208. Стрельченко Ю. И. Моделирование травм различного генеза (собственные разработки и обзор литературы) // Университетская клиника. – 2019. – Т. 32, № 3. – С. 71-76.
209. Стрельченко Ю.И., Пономаренко Т. В. Экспериментальное обоснование применения кверцетина при черепно-мозговой травме. Доброхотовские чтения: Материалы II междисциплинарной научной конференции; Махачкала: ИПЦ ДГМА; 2017: 170-173.
210. Стрельченко Ю. И. Моделирование ожогов (критический обзор литературы и собственные разработки) / Ю. И. Стрельченко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2019. – Том 4, № 4. – С. 204-212.
211. Стрельченко Ю. И. Патогенез и прогнозирование исходов травматической болезни на начальном её этапе (экспериментально-клиническое исследование) : диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук : спец. 14.03.03 – патологическая физиология / Юрий Игоревич Стрельченко. – Донецк, 2020. – 327 с.
212. Стрельченко Ю. И. Патогенез и прогнозирование исходов травматической болезни на начальном её этапе (экспериментально-клиническое исследование) : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук : спец. 14.03.03 – патологическая физиология / Юрий Игоревич Стрельченко. – Донецк, 2020. – 38 с.

213. Стрельченко Ю. І. Патогенетичні механізми опікової травми та можливість їх корекції поляризованим світлом (експериментальне дослідження) : дисертація на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук : спец. 14.03.04 – патологічна фізіологія / Юрій Ігорович Стрельченко. – Донецьк, 2013. – 199 с.
214. Стрельченко Ю. І. Патогенетичні механізми опікової травми та можливість їх корекції поляризованим світлом (експериментальне дослідження) : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук : спец. 14.03.04 – патологічна фізіологія / Ю. І. Стрельченко. – Донецьк, 2013. – 21 с.
215. Стрельченко Ю. І., Антонов Є. В., Колеснікова В. С. Моделювання виробничих термічних опіків. Питання експериментальної та клінічної медицини (збірник статей). 2012; 16 (2): 128-132.
216. Abul K. Abbas. Basic immunology / Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman. – Philadelphia, 2004. – 322 p.
217. Ahun E., Köksal Ö., Sığırlı D., Torun G., Dönmez S.S., Armağan E. Value of the Glasgow coma scale, age, and arterial blood pressure score for predicting the mortality of major trauma patients presenting to the emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2014; 20(4): 241–247, <https://doi.org/10.5505/tjtes.2014.76399>.
218. Akhavan Akbari G., Mohammadian A. Comparison of the RTS and ISS scores on prediction of survival chances in multiple trauma patients. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2012; 79(6): 535–539.
219. Alamshah S.M., Pipelzadeh M., Mousavi S.R., Baharanfar H., Rezapour E. Determination of predictors and risk factors in patients with multiple emergency surgical traumas. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010; 16(5): 421–426.
220. Andruszkow H., Veh J., Mommsen P., Zeckey C., Hildebrand F., Frink M. Impact of the body mass on complications and outcome in multiple trauma

- patients: what does the weight weigh? *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 345702, <https://doi.org/10.1155/2013/345702>.
221. Arabi Y, Haddad S, Goraj R, Al-Shimemeri A, Al-Malik S. Assessment of performance of four mortality prediction systems in a Saudi Arabian intensive care unit. *Critical Care*. 2002; 6(2): 166-174. PMID: PMC111184.
222. Baek J.H., Kim M.S., Lee J.C., Lee J.H. Systemic inflammation response syndrome score predicts the mortality in multiple trauma patients. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 47(6): 523–528, <https://doi.org/10.5090/kjtcs.2014.47.6.523>.
223. Baker S.P., O’Neill B., Haddon W. Jr., Long W.B. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974; 14(3): 187–196, <https://doi.org/10.1097/00005373-197403000-00001>.
224. Baker SP, O’Neill B, Haddon W Jr, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J. Trauma*. 1974; 14: 187-196. doi: 10.1097/00005373-197403000-00001.
225. Ballesteros Y, López-Herce J, González R, Solana MJ, Del Castillo J, Urbano J, et al. Relationship between hyperglycemia, hormone disturbances, and clinical evolution in severely hyperglycemic post surgery critically ill children: an observational study. *BMC Endocr. Disord*. 2014; 14: 25. doi: PMC3995587.
226. Balogh Z.J. AIS>2 in at least two body regions: a potential new anatomical definition of polytrauma. *Injury* 2012; 43(2): 196–169, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.06.029>.
227. Barua A, Handagala SD, Socci L, Barua B, Malik M, Johnstone N, et al. Accuracy of two scoring systems for risk stratification in thoracic surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2012; 14 (5): 556-559. doi: 10.1093/icvts/ivs021.

228. Belzunegui T., Gradín C., Fortún M., Cabodevilla A., Barbachano A., Sanz J.A. Major trauma registry of Navarre (Spain): the accuracy of different survival prediction models. *Am J Emerg Med* 2013; 31(9): 1382–1388, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.06.026>.
229. Bijlsma JWJ, Burmester GR, da Silva JAP, Faarvang KL, Hachulla E, Mariette X. *Eular Compendium on Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group and European League Against Rheumatism, 2009.
230. Bolorunduro O.B., Villegas C., Oyetunji T.A., Haut E.R., Stevens K.A., Chang D.C., Cornwell E.E. 3rd, Efron D.T., Haider A.H. Validating the Injury Severity Score (ISS) in different populations: ISS predicts mortality better among Hispanics and females. *J Surg Res* 2011; 166(1): 40–44, <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.04.012>.
231. Boyd C.R., Tolson M.A., Copes W.S. Evaluating trauma care: the TRISS method. Trauma Score and the Injury Severity Score. *J Trauma* 1987; 27(4): 370–378.
232. Boyd CR, Tolson MA, Copes WS. Evaluating trauma care: The TRISS method: Trauma Score and the Injury Severity Score. *J. Trauma*. 1987; 27(4): 370-378.
233. Brockamp T., Maegele M., Gaarder C., Goslings J.C., Cohen M.J., Lefering R., Joosse P., Naess P.A., Skaga N.O., Groat T., Eaglestone S., Borgman M.A., Spinella P.C., Schreiber M.A., Brohi K. Comparison of the predictive performance of the BIG, TRISS, and PS09 score in an adult trauma population derived from multiple international trauma registries. *Crit Care* 2013; 17(4): R134, <https://doi.org/10.1186/cc12813>.
234. Brown J.B., Cohen M.J., Minei J.P., Maier R.V., West M.A., Billiar T.R., Peitzman A.B., Moore E.E., Cuschieri J., Sperry J.L.; Inflammation and the Host Response to Injury Investigators. Characterization of acute coagulopathy and sexual dimorphism after injury: females and coagulopathy just do not mix. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73(6): 1395–1400, <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e31825b9f05>.

235. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137
236. Butcher N., Balogh Z.J. AIS>2 in at least two body regions: a potential new anatomical definition of polytrauma. *Injury* 2012; 43(2): 196–169, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.06.029>.
237. Cabane J., Lebb C. et al. Incidence and risk factors for corticosteroid-induced lipodystrophy: a prospective study // *J Am Acad Dermatol.* 2007. Vol. 57. P. 604-609.
238. Cameron D.A. The biochemistry and physiology of bone. The ultrastructure of bone 2012; 1: 191-236.
239. Canalis E. Clinical review 83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoidinduced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Oct;81(10):3441-7. doi: 10.1210/jcem.81.10.8855781
240. Cassidy L.D., Cook A., Ertl A., Gourlay D., Osler T. Is the Trauma Mortality Prediction Model (TMPM-ICD-9) a valid predictor of mortality in pediatric trauma patients? *J Pediatr Surg* 2014; 49(1): 189–192, <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.09.055>.
241. Chakhtoura M, Baddoura R, El-Hajj Fuleihan G. Lebanese FRAX-based osteoporosis guidelines [Internet]. Beirut. 2013. [cited 2018 Apr 3]. Available from: <http://www.osteos.org.lb/admin/uploads/Full%20document.pdf>.
242. Champion H.R., Copes W.S., Sacco W.J., Frey C.F., Holcroft J.W., Hoyt D.B., Weigelt J.A. Improved predictions from a severity characterization of trauma (ASCOT) over Trauma and Injury Severity Score (TRISS): results of an independent evaluation. *J Trauma* 1996; 40(1): 42–49, <https://doi.org/10.1097/00043860-199604000-00008>.

243. Champion H.R., Sacco W.J., Copes W.S., Gann D.S., Gennarelli T.A., Flanagan M.E. A revision of the Trauma Score. *J Trauma* 1989; 29(5): 623–629, <https://doi.org/10.1097/00005373-198905000-00017>.
244. Champion HR, Copes WS, Sacco WJ, Lawnick MM, Bain LW, Gann DS, et al. A new characterization of injury severity. *J. Trauma*. 1990; 30(5): 539-545; discussion 545-546.
245. Champion HR, Sacco WJ, Carnazzo AJ, Copes W, Fouty WJ. Trauma score. *Crit. Care Med*. 1981; 9(9): 672-676.
246. Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Gann DS, Gennarelli TA, Flanagan ME. A Revision of the Trauma score. *J. Trauma*. 1989; 29(5): P. 623-629.
247. Champion HR, Sacco WJ, Hannan DS, Lepper RL, Atzinger ES, Copes WS, et al. Assessment of injury severity: the triage index. *Crit. Care Med*. 1980; 8(4): 201-208.
248. Champion HR, Sacco WJ, Sepper RL, Atzinger EM, Copes WS, Prall RH. An anatomic index of injury severity. *J. Trauma*. 1980; 20(3): 188-191.
249. Church D., Elsayed S., Reid O. et al. Burn wound infection//*Clin.Microbiol. Rev*. 2006. Vol. 19 (2). P. 403-434.
250. Clark LA. Schedule for Nonadaptive and Adaptive Personality. Manual for administration, scoring, and interpretation. Minneapolis: University of Minnesota Press, 1996.
251. Clark LA. Schedule for Nonadaptive and Adaptive Personality-2TM (SNAP-2) TM. Unpublished Test Booklet; 2003.
252. Cook A., Weddle J., Baker S., Hosmer D., Glance L., Friedman L., Osler T. A comparison of the Injury Severity Score and the Trauma Mortality Prediction Model. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76(1): 47–53, <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3182ab0d5d>.
253. Copes W.S., Champion H.R., Sacco W.J., Lawnick M.M., Gann D.S., Gennarelli T., MacKenzie E., Schwaitzberg S. Progress in characterizing anatomic injury. *J Trauma* 1990; 30(10): 1200–1207, <https://doi.org/10.1097/00005373-199010000-00003>.

254. Cordts Filho Rde M., Parreira J.G., Perlingeiro J.A., Soldá S.C., Campos Td., Assef J.C. Pelvic fractures as a marker of injury severity in trauma patients. *Rev Col Bras Cir* 2011; 38(5): 310–316.
255. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2014;25(10):2359- 2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2
256. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(1-2):20-32. doi: 10.1159/000362724.
257. Davenport R. Pathogenesis of acute traumatic coagulopathy. *Transfusion* 2013; 53(Suppl 1): 23S–27S, <https://doi.org/10.1111/trf.12032>.
258. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ III, et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int.* 2008;19:449-58. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0559-5>
259. De Kloet C.S., Vermetten E., Bikker A., MeulmanE., GeuzeE., KavelaarsA., WestenbergH.G., Heijnen C.J. Leukocyte glucocorticoid receptor expression and immunoregulation in veterans with and without post-traumatic stress disorder // *Mol. Psychiatry.* –2007. – Vol. 12, N 5. – P. 443-453.
260. Deane SA, Gaudry PL, Roberts RF, Juul O, Little JM. Trauma triage – a comparison of the trauma score and the vital signs score. *Aust. N. Z. Surg.* 1986; 56(3): 191-197.
261. Deshmukh V.U., Ketkar M.N., Bharucha E.K. Analysis of trauma outcome using the TRISS method at a Tertiary Care Centre in Pune. *Indian J Surg* 2012; 74(6): 440–444, <https://doi.org/10.1007/s12262-011-0404-5>.
262. Devogelaer JP, Adler RA, Recknor C, et al. Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid- induced osteoporosis. *J Rheumatol.* 2010;37(1):141–8. DOI:<http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090411>.

263. Dewar D.C., White A., Attia J., Tarrant S.M., King K.L., Balogh Z.J. Comparison of postinjury multiple-organ failure scoring systems: Denver versus Sequential Organ Failure Assessment. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 77(4): 624–629, <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000406>.
264. Di Bartolomeo S, Ventura C, Marino M, Valent F, Trombetti S, De Palma R. The counterintuitive effect of multiple injuries in severity scoring: a simple variable improves the predictive ability of NISS. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2011; 19: 26. doi: 10.1186/1757-7241-19-26. PMID: PMC3094251.
265. Di Saverio S., Gambale G., Coccolini F., Catena F., Giorgini E., Ansaloni L., Amadori N., Coniglio C., Giugni A., Biscardi A., Magnone S., Filicori F., Cavallo P., Villani S., Cinquantini F., Annicchiarico M., Gordini G., Tugnoli G. Changes in the outcomes of severe trauma patients from 15-year experience in a Western European trauma ICU of Emilia Romagna region (1996–2010). A population cross-sectional survey study. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399(1): 109–126, <https://doi.org/10.1007/s00423-013-1143-9>.
266. Diez-Perez A, Hooven FH, Adachi JD et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone.* 2011;49(3):493–8. DOI: 10.1016/j.bone.2011.05.007. Epub 2011 May 14.
267. Driscoll PA, Vincent CA. Organizing an efficient trauma team. *Injury.* 1992; 23(2):107-110. doi: 10.1016/0020-1383(92)90043-R.
268. Dunham C.M., Chirichella T.J. Attenuated hypocholesterolemia following severe trauma signals risk for late ventilator-associated pneumonia, ventilator dependency, and death: a retrospective study of consecutive patients. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 42, <https://doi.org/10.1186/1476-511x-10-42>.
269. Egger, M; G D Smith. Meta-Analysis. Potentials and promise // *BMJ (Clinical Research Ed.)*. — 1997. — 22 November (т. 315, № 7119). — С. 1371—1374. — ISSN 0959-8138. — PMID 9432250.

270. Emircan S., Ozgüç H., Akköse Aydın S., Ozdemir F., Köksal O., Bulut M. Factors affecting mortality in patients with thorax trauma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011; 17(4): 329–333.
271. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. – Strasbourg, 1986. – 53 p. <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/HTML/123.htm>
272. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. – Strasbourg, 1986. – 53 p. <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/HTML/123.htm>
273. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1982-90. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker017>
274. Folkestad L, Hald J, Canudas-Romo V et al. Mortality and Causes of Death in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Register-Based Nationwide Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016;31(12):2159-2166. doi: 10.1002/jbmr.2895
275. Frankema SP, Steyerberg EW, Edwards MJ, van Vugt AB. Comparison of current injury scales for survival chance estimation: an evaluation comparing the predictive performance of the ISS, NISS, and AP scores in a Dutch local trauma registration. *J. Trauma*. 2005; 58(3): 596-604.
276. Fröhlich M., Lefering R., Probst C., Paffrath T., Schneider M.M., Maegele M., Sakka S.G., Bouillon B., Wafaisade A; Committee on Emergency Medicine, Intensive Care and Trauma Management of the German Trauma Society Sektion NIS. Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: an analysis of 31,154 patients from the TraumaRegister DGU. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76(4): 921–928, <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000199>.
277. Fueglistaler P., Amsler F., Schüepp M., Fueglistaler-Montali I., Attenberger C., Pargger H., Jacob A.L., Gross T. Prognostic value of Sequential Organ Failure Assessment and Simplified Acute Physiology II Score compared

- with trauma scores in the outcome of multiple- trauma patients. *Am J Surg* 2010; 200(2): 204–214, <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.08.035>.
278. Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *Journal of Intensive Care*. 2014; 2(1): 32-38.
279. Gabbe B.J., de Steiger R., Esser M., Bucknill A., Russ M.K., Cameron P.A. Predictors of mortality following severe pelvic ring fracture: results of a population-based study. *Injury* 2011; 42(10): 985–991, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.06.003>.
280. Gabdulkhakov RM. Prediction of outcomes and intensive care for associated injury. Dr. med. sci. abstracts diss. Moscow, 2009. 47 p. Russian (Габдулхаков Р.М. Прогнозирование исходов и интенсивная терапия при сочетанной травме : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 47 с.)
281. Galkova K., Vrabelova M. Normalization of blood lactate as early end-point of polytrauma treatment. *Bratisl Lek Listy* 2013; 114(11): 637–641, [https://doi.org/10.4149/bll\\_2013\\_136](https://doi.org/10.4149/bll_2013_136).
282. Gando S, Otomo Y. Local hemostasis, immunothrombosis and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. *Crit. Care Med*. 2015; 19(1): 502-511.
283. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Guidelines for prevention and treatment. Bone and Tooth Society of Great Britain, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians, 2002.
284. Gokdemir M.T., Sogut O., Kaya H., Sayhan M.B., Cevik M., Dokuzoglu M.A., Boleken M.E. Role of oxidative stress in the clinical outcome of patients with multiple blunt trauma. *J Int Med Res* 2012; 40(1): 167–173, <https://doi.org/10.1177/147323001204000117>.
285. Goncalves MJ, Rodrigues AM, Canhao H, Fonseca JE. Osteoporosis: from bone biology to individual treatment decision. *Acta Med. Port*. 2013;26(4):445-455.

286. González Balverde M., Ramírez Lizardo E.J., Cardona Muñoz E.G., Totsuka Sutto S.E., García Benavides L. Prognostic value of the lethal triad among patients with multiple trauma. *Rev Med Chil* 2013; 141(11): 1420–1426, <https://doi.org/10.4067/s0034-98872013001100008>.
287. Gormican SP. CRAMS scale: field triage of trauma victims. *Ann. Emerg. Med.* 1982; 11(3): 132-135. PMID: 7065486.
288. Greve M.W. Pathophysiology of traumatic brain injury / M.W.Greve, B.J. Zink // *Mt Sinai J. Med.* – 2009. – V.76, № 2. – P. 97-104.
289. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care & Research* Vol. 62, No. 11, November 2010, pp 1515–1526.
290. Grzalja N., Saftić I., Marinović M., Stiglic D., Cicvarić T. Polytrauma in elderly. *Coll Antropol* 2011; 35(Suppl 2): 231–234.
291. Gulyar S. A., Strelchenko I. I., Jelskii V. N. Influence of polychromatic polarized light combined with near-infrared radiation on neurohumoral, immune and tissue changes at burn injury // *Medical Informatics and Engineering.*- 2016, № 2, 34, p. 15-20. <http://www.inderscience.com/jhome.php?jcode=ijmei>
292. Gulyar S. A., Strelchenko I. I., Jelskii V. N. Physiological mechanisms of polychromatic polarized light influence at skin injuries by high temperature // *Medical Informatics and Engineering.*- 2016, № 1, 33, p. 24-35 <http://www.inderscience.com/jhome.php?jcode=ijmei>
293. Gumanenko EK, Boyarintsev VV, Suprun TYu, Lyashedko PP. Objective estimation of injury severity (the education guidance). Saint Petersburg, 1999. p. 3-5. Russian (Гуманенко Е.К., Бояринцев В.В., Супрун Т.Ю., Ляшедько П.П. Объективная оценка тяжести травм (учебное пособие). Санкт-Петербург, 1999. С. 3-5.)

294. Gumanenko EK, Kozlov VK. Polytrauma. Moscow: GEOTARMedia Publ., 2008. p. 71-73, 86-95. Russian (Гуманенко Е.К., Козлов В.К. Политравма. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 71-73, 86-95.)
295. Guyette F., Suffoletto B., Castillo J.L., Quintero J., Callaway C., Puyana J.C. Prehospital serum lactate as a predictor of outcomes in trauma patients: a retrospective observational study. *J Trauma* 2011; 70(4): 782–786, <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e318210f5c9>.
296. Haddad S.H., Yousef Z.M., Al-Azzam S.S., AlDawood A.S., Al-Zahrani A.A., AlZamel H.A., Tamim H.M., Deeb A.M., Arabi Y.M. Profile, outcome and predictors of mortality of abdomino- pelvic trauma patients in a tertiary intensive care unit in Saudi Arabia. *Injury* 2015; 46(1): 94– 99, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.07.025>.
297. Hagemo J.S., Stanworth S., Juffermans N.P., Brohi K., Cohen M., Johansson P.I., Røislien J., Eken T., Næss P.A., Gaarder C. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicentre observational study. *Crit Care* 2014; 18(2): R52, <https://doi.org/10.1186/cc13798>.
298. Haider A.H., Villegas C.V., Saleem T., Efron D.T., Stevens K.A., Oyetunji T.A., Cornwell E.E. 3rd, Bowman S., Haack S., Baker S.P., Schneider E.B. Should the IDC-9 Trauma Mortality Prediction Model become the new paradigm for benchmarking trauma outcomes? *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72(6): 1695–1701, <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e318256a010>.
299. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:47-54. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.02.002>
300. Hartmann K, Koenen M, Schauer S, et al. Molecular actions of glucocorticoids in cartilage and bone during health, disease, and steroid therapy. *Physiol Rev.* 2016 Apr;96(2):409-47. doi: 10.1152/physrev.00011.2015.
301. Hoes JN, Jacobs JW, Hulsmans HM, et al. High incidence rate of vertebral fractures during chronic prednisone treatment, in spite of bisphosphonate or

- alfacalcidol use. Extension of the alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis-trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(3):354-9.
302. Hofbauer LC, Rauner M. Minireview: live and let die: molecular effects of glucocorticoids on bone cells. *Mol Endocrinol*. 2009;23(10):1525–31. DOI:<http://dx.doi.org/10.1210/me.2009-0069>.
303. Hoffmann M., Lefering R., Gruber-Rathmann M., Rueger J.M., Lehmann W.; Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. The impact of BMI on polytrauma outcome. *Injury* 2012; 43(2): 184–188, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.05.029>.
304. Holstein J.H., Culemann U., Pohlemann T.; Working Group Mortality in Pelvic Fracture Patients. What are predictors of mortality in patients with pelvic fractures? *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470(8): 2090–2097, <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2276-9>.
305. Huber S., Biberthaler P., Delhey P., Trentzsch H., Winter H., van Griensven M., Lefering R., Huber-Wagner S.; TraumaRegister DGU. Predictors of poor outcomes after significant chest trauma in multiply injured patients: a retrospective analysis from the German Trauma Registry (Trauma Register DGU®). *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014; 22: 52, <https://doi.org/10.1186/s13049-014-0052-4>.
306. Huber-Wagner S., Nienaber U., Maegele M., Bouillon B. Update of the trauma risk adjustment model of the TraumaRegister DGU™: the Revised Injury Severity Classification, version II. *Crit Care* 2014; 18(5): 476, <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0476-2>.
307. Huscher D., Thiele K., Gromnica-Ihle E. et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects // *Ann Rheum Dis*. 2009. Vol. 68. P. 1119-1124.
308. Hwang S.Y., Lee J.H., Lee Y.H., Hong C.K., Sung A.J., Choi Y.C. Comparison of the Sequential Organ Failure Assessment, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring system, and Trauma and Injury

- Severity Score method for predicting the outcomes of intensive care unit trauma patients. *Am J Emerg Med* 2012; 30(5): 749–753, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2011.05.022>.
309. Ireland S., Endacott R., Cameron P., Fitzgerald M., Paul E. The incidence and significance of accidental hypothermia in major trauma — a prospective observational study. *Resuscitation* 2011; 82(3): 300–306, <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.10.016>.
310. Iurii Strelchenko, Larisa Linchevskaya, Nadejda Bondarenko, Svetlana Pishulina. Thermal burns and state of central nervous and neuroendocrine systems by the polarized-light influence. *Университетская клиника*. 2015; 11 (1): 75-78.
311. Jin H., Tang L.Q., Pan Z.G., Peng N., Wen Q., Tang Y.Q., Su L. Ten-year retrospective analysis of multiple trauma complicated by pulmonary contusion. *Mil Med Res* 2014; 1(1): 7, <https://doi.org/10.1186/2054-9369-1-7>.
312. Johansson H, Kanis JA, Ljunggren O, et al. FRAX-model for 10-year fracture risk assessment. Support in the treatment of osteoporosis, according to preliminary Swedish guidelines. *Lakartidningen*. 2011;108(7):336-339.
313. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2012, 23:2257–2276.
314. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011;22(3):809-816. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7
315. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21 Suppl 2:S407-413. doi: 10.1007/s00198-010-1253-y
316. Kapan M., Onder A., Oguz A., Taskesen F., Aliosmanoglu I., Gul M., Tacyildiz I. The effective risk factors on mortality in patients undergoing

- damage control surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(12): 1681–1687.
317. Keller WK, Dillihunt RC, Fenner HA. Rating the severity of tissue damage. I. Abbreviated injury scale. *JAMA*. 1971; 215(2): 277-280.
318. Keller WK, Dillihunt RC, Fenner HA. Rating the severity of tissue damage: II. Comprehensive scale. *JAMA*. 1972; 220(5): 717-720.
319. Khandanpour N, Connolly D, Raghavan A, Griffiths P, Hoggard N. Craniospinal Abnormalities and Neurologic Complications of Osteogenesis Imperfecta: Imaging Overview. *RadioGraphics*. 2012;32(7):2101- 2112. doi: 10.1148/rg.327125716
320. Kim S.H. et al. Use of frozen section technique for burn wound biopsies. Presented at 15th Annual Meeting of the American Burn Association, New Orleans, La, 1983;
321. Kinoshita Y, Masuoka K, Miyakoshi S, Taniguchi S, Takeuchi Y. Vitamin D insufficiency underlies unexpected hypocalcemia following high dose glucocorticoid therapy. *Bone*. 2008 Jan;42(1):226-8. doi: 10.1016/j.bone.2007.09.042
322. Kirkpatrick JR, Youmans RL. Trauma index. An aide in the evaluation of injury victims. *J. Trauma*. 1971; 11(7): 711-714.
323. Kleber C., Becker C.A., Schmidt-Bleek K., Schaser K.D., Haas N.P. Are pentraxin 3 and transsignaling early markers for immunologic injury severity in polytrauma? A pilot study. *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471(9): 2822–2830, <https://doi.org/10.1007/s11999-013-2922-x>.
324. Knaus W, Draper E, Wagner D. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med*. 1985; 13(10): 818-829.
325. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. Utilizing findings from the APACHE III research to develop operational information system for the ICU--the APACHE III ICU Management System. *Proc. Annu. Symp. Comput. Appl. Med. Care*. 1991: 987-989.

326. Köseoğlu Z., Ozdoğan M., Kuvvetli A., Kösenli O., Oruç C., Onel S., Das K., Akova A. Increased nutritional risk in major trauma: correlation with complications and prolonged length of stay. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011; 17(6): 521–524, <https://doi.org/10.5505/tjtes.2011.28582>.
327. Krylov VV. The lectures in traumatic brain injury. Moscow: Meditsina Publ., 2010. p. 40. Russian (Крылов В.В. Лекции по черепно- мозговой травме. М.: Медицина, 2010. С. 40.)
328. Kuhne C.A. A.G. Polytrauma DGU Trauma centers in Germany: Status report // *Unfallchirurg*. 2009.№109(5). P. 357–366.
329. Kutcher M.E., Howard B.M., Sperry J.L., Hubbard A.E., Decker A.L., Cuschieri J., Minei J.P., Moore E.E., Brownstein B.H., Maier R.V., Cohen M.J. Evolving beyond the vicious triad: differential mediation of traumatic coagulopathy by injury, shock, and resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78(3): 516–523, <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000545>.
330. Lam S.W., Leenen L.P., van Solinge W.W., Hietbrink F., Huisman A. Comparison between the prognostic value of the white blood cell differential count and morphological parameters of neutrophils and lymphocytes in severely injured patients for 7-day in-hospital mortality. *Biomarkers* 2012; 17(7): 642–647, <https://doi.org/10.3109/1354750x.2012.712161>.
331. Langsdahl BL, Marin F, Shane E, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis:an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int*. 2009;20(12):2095–104. DOI:<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-0917-y>.
332. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA*. 1996; 276(10):802-810.
333. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993. 270(24): 2957-2963.

334. Le Gall JR, Neumann A, Hemery F, Bleriot JP, Fulgencio JP, Garrigues B, et al. Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. *Critical Care*. 2005; 9(6): R645-R652.
335. Lebedev NV. Estimation of severity of traumatic brain injury in patients with associated injuries. *Neurosurgery*. 2007; (3): 60-61. Russian (Лебедев Н.В. Оценка тяжести черепно-мозговой травмы у пострадавших с сочетанными повреждениями // Нейрохирургия. 2007. № 3. С. 60-61.)
336. Lebedev VV, Krylov VV. Emergent neurosurgery: the manual for doctors. Moscow: Meditsina Publ., 2000. p. 268. Russian (Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия: руководство для врачей. М.: Медицина, 2000. С. 268.)
337. LeBlanc CM, Ma J, Taljaard M, et al. Incident vertebral fractures and risk factors in the first three years following glucocorticoid initiation among pediatric patients with rheumatic disorders. *J Bone Miner Res*. 2015;30:1667-75. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2511>
338. Lefering R. Trauma Score Systems for Quality Assessment. *European Journal of Trauma*. 2002; 28(2): 52-63.
339. Lefering R., Butcher N., Peitzman A., Leenen L., Marzi I., Lichte P., Josten C., Bouillon B., Schmucker U., Stahel P., Giannoudis P., Balogh Z. The definition of polytrauma revisited: an international consensus process and proposal of the new 'Berlin definition'. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 77(5): 780–786, <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000453>.
340. Lefering R., Flohé S.; Trauma Register DGU. How to define severely injured patients? — An Injury Severity Score (ISS) based approach alone is not sufficient. *Injury* 2014; 45(Suppl 3): S64–S69, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.020>.
341. Lefering R., Huber-Wagner S., Nienaber U., Maegele M., Bouillon B. Update of the trauma risk adjustment model of the TraumaRegister DGU™: the Revised Injury Severity Classification, version II. *Crit Care* 2014; 18(5): 476, <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0476-2>.

342. Lefering R., Probst C., Paffrath T., Schneider M.M., Maegele M., Sakka S.G., Bouillon B., Wafaisade A; Committee on Emergency Medicine, Intensive Care and Trauma Management of the German Trauma Society Sektion NIS. Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: an analysis of 31,154 patients from the TraumaRegister DGU. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76(4): 921–928, <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000199>.
343. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *2012;23(9):2257—76. 6.*
344. Lemeshow S, Le Gall JR. Modeling the severity of illness of ICU patients. A systems update. *JAMA*. 1994; 272: 1049-1055
345. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality probability models (MPM II) based on an international cohort of intensive care patients. *JAMA*. 1993; 270(20): 2478-2486.
346. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury*. 2007; 38(12): 1336-1345.
347. Lipinsky J. Modern approach to management of patients following major trauma // *Przegl. Lek*. 2000.№ 57 Suppl. 5. P. 120–123.
348. Lippuner K, Johansson H, Borgström F, et al. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX® in Switzerland. *Osteoporos. Int*. 2012;23(11):2579-2589. doi: 10.1007/s00198-011-1869-6.
349. Liu T., Chen J.J., Bai X.J., Zheng G.S., Gao W. The effect of obesity on outcomes in trauma patients: a meta-analysis. *Injury* 2013; 44(9): 1145–1152, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.10.038>.
350. Liu W, Zhang X. Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (review). *Mol Med Rep*. 2015 May;11(5):3212-8. doi: 10.3892/mmr.2015.3152.

351. Liu Y., Du D.Y., Hu X., Xia D.K., Xiang X.Y., Zhou J.H., Liu C.B. Risk factors of mortality in severe chest trauma patients. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2013; 35(1): 74–79.
352. Lyritis G.P. Fracture healing and antiosteoporotic treatments // *Medicographia*. — 2010. — 32. — 79-85.
353. Lyritis George P. Консолидация переломов и препараты для лечения остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. 2012. №3.
354. Maegele M., Gaarder C., Goslings J.C., Cohen M.J., Lefering R., Joosse P., Naess P.A., Skaga N.O., Groat T., Eaglestone S., Borgman M.A., Spinella P.C., Schreiber M.A., Brohi K. Comparison of the predictive performance of the BIG, TRISS, and PS09 score in an adult trauma population derived from multiple international trauma registries. *Crit Care* 2013; 17(4): R134, <https://doi.org/10.1186/cc12813>.
355. Magliacani G., Stella M., Calcagni M. Antimicrobial therapy problems in burn sepsis. *Ann.Medit.Burns Club*. 1994,7,2,84-87
356. Mahar P., Padiglione A. A., Cleland H. et al. Pseudomonas aeruginosa bacteraemia in burns patients: Risk factors and outcomes//*Burns*. 2010. Vol. 36 (8).P.1228-1233.
357. Majercik S., Fox J., Knight S., Horne B.D. Red cell distribution width is predictive of mortality in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74(4): 1021–1026, <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3182826f02>.
358. Malanin DA, Bosko OYu. The methods for objective estimation of severity of injuries and their practical application: the guidelines. Volgograd, 2008. p. 3. Russian (Маланин Д.А., Боско О.Ю. Методы объективной оценки тяжести травм и их практическое применение: методические рекомендации. Волгоград, 2008. С. 3.)
359. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med*. 1995; 23(10): 1638-1652. Review. PMID: 7587228.

360. Meredith JW, Evans G, Kilgo PD, MacKenzie E, Osler T, McGwin G, et al. A comparison of the abilities of nine scoring algorithms in predicting mortality. *J. Trauma*. 2002; 53(4): 621-628 ; discussion 628-629.
361. Mica L., Rufibach K., Keel M., Trentz O. The risk of early mortality of polytrauma patients associated to ISS, NISS, APACHE II values and prothrombin time. *J Trauma Manag Outcomes* 2013; 7: 6, <https://doi.org/10.1186/1752-2897-7-6>.
362. Miller C.M., Shi J., Wheeler K.K., Yin H., Smith G.A., Groner J.I., Xiang H. Chronic conditions and outcomes of pediatric trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 75(2): 250–257, <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3182930fb7>.
363. Mitra B., Tullio F., Cameron P.A., Fitzgerald M. Trauma patients with the ‘triad of death’. *Emerg Med J* 2012; 29(8): 622–625, <https://doi.org/10.1136/emj.2011.113167>.
364. Mohammadian A. Comparison of the RTS and ISS scores on prediction of survival chances in multiple trauma patients. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2012; 79(6): 535–539.
365. Mommsen P., Andruszkow H., Frömke C., Zeckey C., Wagner U., van Griensven M., Frink M., Krettek C., Hildebrand F. Effects of accidental hypothermia on posttraumatic complications and outcome in multiple trauma patients. *Injury* 2013; 44(1): 86–90, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.10.013>.
366. Müller M.C., Balvers K., Binnekade J.M., Curry N., Stanworth S., Gaarder C., Kolstadbraaten K.M., Rourke C., Brohi K., Goslings J.C., Juffermans N.P. Thromboelastometry and organ failure in trauma patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2014; 18(6): 687, <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0687-6>.
367. O’Neill B., Haddon W. Jr., Long W.B. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care.

- J Trauma 1974; 14(3): 187–196, <https://doi.org/10.1097/00005373-197403000-00001>.
368. O’Neill S., Brady R.R., Kerssens J.J., Parks R.W. Mortality associated with traumatic injuries in the elderly: a population based study. Arch Gerontol Geriatr 2012; 54(3): e426–e430, <https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.01.007>.
369. Oestern H.J., Tscherne H., Sturm J., Nerlich M. Classification of the severity of injury. Unfallchirurg 1985; 88(11): 465–472.
370. Oestern H-J, Sturm J, Lobenhoffer HP, Nerlich M, Tscherne J. Möglichkeiten zur Klassifizierung von Verletzungen beim polytraumatisierten. Langenbecks Arch. Chir. 1983; 83 (suppl. Chirurgisches Forum’83): P. 93–97.
371. Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis—executive summary. Archives of Osteoporosis. 2012;7(1-2):3-20. doi: 10.1007/s11657-012-0109-9
372. Osler T, Baker SP, Long W. A modification of the Injury Severity Score that both improves accuracy and simplifies scoring. Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care. 1997; 43(6): 922-926.
373. Osler T, Rutledge R, Deis J, Bedrick E. ICISS: an international classification of disease-9 based injury severity score. J. Trauma. 1996; 41(3): 380-386 ; discussion 386-388.
374. Osler T. ICISS: An International Classification of Disease-9 Based Injury Severity Score. J. Trauma. 1996; 41: 380. Doi:10.1097/00005373-199609000-00002.
375. Osler T., Baker S.P., Long W. A modification of the injury severity score that both improves accuracy and simplifies scoring. J Trauma 1997; 43(6): 922–926, <https://doi.org/10.1097/00005373-199712000-00009>.
376. Osler T., Glance L., Buzas J.S., Mukamel D., Wagner J., Dick A. A trauma mortality prediction model based on the Anatomic Injury Scale. Ann Surg 2008; 247(6): 1041–1048, <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31816ffb3f>.

377. Osler T., Rutledge R., Deis J., Bedrick E. ICISS: an international classification of disease-9 based injury severity score. *J Trauma* 1996; 41(3): 380–388.
378. Paffrath T., Lefering R., Flohé S.; Trauma Register DGU. How to define severely injured patients? — An Injury Severity Score (ISS) based approach alone is not sufficient. *Injury* 2014; 45(Suppl 3): S64–S69, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.020>.
379. Paladino L., Subramanian R.A., Nabors S., Sinert R. The utility of shock index in differentiating major from minor injury. *Eur J Emerg Med* 2011; 18(2): 94–98, <https://doi.org/10.1097/mej.0b013e32833f212b>.
380. Pandit V., Rhee P., Hashmi A., Kulvatunyou N., Tang A., Khalil M., O’Keeffe T., Green D., Friese R.S., Joseph B. Shock index predicts mortality in geriatric trauma patients: an analysis of the National Trauma Data Bank. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76(4): 1111–1115, <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000160>.
381. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *Can. Med. Assoc. J.* 2010;182(17):1864-1873. doi: 10.1503/cmaj.100771
382. Pape H.C., Giannoudis P.V., Krettek C., Trentz O. Timing of fixation of major fractures in blunt polytrauma: role of conventional indicators in clinical decision making. *J Orthop Trauma* 2005; 19(8): 551–562, <https://doi.org/10.1097/01.bot.0000161712.87129.80>.
383. Pape H.C., Lefering R., Butcher N., Peitzman A., Leenen L., Marzi I., Lichte P., Josten C., Bouillon B., Schmucker U., Stahel P., Giannoudis P., Balogh Z. The definition of polytrauma revisited: an international consensus process and proposal of the new ‘Berlin definition’. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 77(5): 780–786, <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000000453>.
384. Park S-K, Chun H-J, Kim D-W, Im T-H, Hong H-J, Yi H-J. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute

- Physiology Score II in Predicting Hospital Mortality of Neurosurgical Intensive Care Unit Patients. *J. Korean Med. Sci.* 2009; 24(3): 420-426. doi: 10.3346/jkms.2009.24.3.420.
385. Parsikia A., Bones K., Kaplan M., Strain J., Leung P.S., Ortiz J., Joshi A.R. The predictive value of initial serum lactate in trauma patients. *Shock* 2014; 42(3): 199–204, <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000208>.
386. Peltan I.D., Vande Vusse L.K., Maier R.V., Watkins T.R. An international normalized ratio- based definition of acute traumatic coagulopathy is associated with mortality, venous thromboembolism, and multiple organ failure after injury. *Crit Care Med* 2015; 43(7): 1429– 1438, <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000981>.
387. Pereira R.M., Carvalho J.F., Paula A.P. et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Rev Bras Reumatol.* 2012. Vol. 52(4). P. 580-593.
388. Pereira RM, Carvalho JF, Canalis E. Glucocorticoidinduced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010 Nov; 65(11):1197-1205. doi: 10.1590/S1807- 59322010001100024.
389. Pierre E., Sylvain L., Serge A. Serum PCT elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram-negative or gram-positive bacteria // *BMC. Infect. Dis.* –2008. – Vol. 8. – P. 38–39.
390. RA, Sacco WJ, Gill W, Champion HR, Long WB, Copes WS, et al. A prognostic index for severe trauma. *J. Trauma.* 1974; 14(12): 255-258.
391. Raj R., Brinck T., Skrifvars M.B., Kivisaari R., Siironen J., Lefering R., Handolin L. Validation of the revised injury severity classification score in patients with moderate-to-severe traumatic brain injury. *Injury* 2015; 46(1): 86–93, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.026>.
392. Rapsang AG, Shyam DC. Scoring systems in the intensive care unit: A compendium. *Indian J. Crit. Care Med.* 2014; 18(4): 220-228. doi: 10.4103/0972-5229.130573.

393. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K et al. HORIZON investigators Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1253–63
394. Rode H., Vale I. Do, Millar A. J. W. Burn wound infection//CME. 2009.Vol. 27 (1). P. 26-30.
395. Rozenfeld M., Radomislensky I., Freedman L., Givon A., Novikov I., Peleg K. ISS groups: are we speaking the same language? *Inj Prev* 2014; 20(5): 330–335, <https://doi.org/10.1136/injuryprev-2013-041042>.
396. Russwurms S., Wiederhold W., Oberhoffer M. et al. Procalcitonin as monocyte marker for early diagnosis in septic abortus [in German] // *Z. Geburtsh Neonatol.* – 1999. – № 14. – P. 29–33. 14.
397. Rutledge R, Osler T, Emery S, Kromhout-Schiro S. The end of the Injury Severity Score (ISS) and the Trauma and Injury Severity Score (TRISS): ICISS, an International Classification of Diseases, ninth revision-based prediction tool, outperforms both ISS and TRISS as predictors of trauma patient survival, hospital charges, and hospital length of stay. *J. Trauma*. 1998; 44(1): 41-49.
398. S. V. Ziablitsev, V. N. Elskyy, S. V. Pischulina, U. I. Strelchenko, E. V. Antonov, U. L. Sudilovskaya, S. A. Khudoley. The dynamics of biochemical markers of enzyomoemia and middle-weight molecules in the early post-traumatic period of brain injury. *Journal of Health Sciences*. 2014; 04 (01): 297-302. ISSN 1429-9623 / 2300-665X.
399. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3346–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24879>.
400. Sabzi F., Niazi M., Zokaei A.H., Sahebamee F., Bazargan Hejazi S., Ahmadi A. Ventricular septal necrosis after blunt chest trauma. *J. Inj.*

- Violence Res. 2012; 4 (2): 98—100. <http://dx.doi.org/10.5249/jivr.v4i2.97>. PMID: 22071450
401. Sacco WJ, MacKenzie EJ, Champion HR, Davis EG, Buckman RF. Comparison of alternative methods for assessing injury severity based on anatomic descriptors. *J. Trauma*. 1999; 47(3): 441-446. PMID: 10498295.
402. Sakellaris G., Blevrakis E., Petrakis I., Dimopoulou A., Dede O., Partalis N., Alegakis A., Seremeti C., Spanaki A.M., Briassoulis G. Acute coagulopathy in children with multiple trauma: a retrospective study. *J Emerg Med* 2014; 47(5): 539–545, <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.06.018>.
403. Sankar J. Acute physiology and chronic health evaluation II for critically ill children? *Indian J. Crit. Care Med.* 2015; 19(8): 446–448. doi: PMC4548412.
404. Santana-Cabrera L., Sánchez-Palacios M., Rodríguez A.U. Differences in the prognosis among severe trauma and medical patients requiring mechanical ventilation. *Int J Burns Trauma* 2013; 3(4): 220–224.
405. Sanyal S.C., Mokaddas E.M., Gang R.K., Bang R.L. Microbiology of septicaemia in burn patients, *Ann. Of burns and fire dis.*, V.XI, № 1., 1998, 19 - 22
406. Sardinha D.S., de Sousa R.M., Nogueira Lde S., Damiani L.P. Risk factors for the mortality of trauma victims in the intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs* 2015; 31(2): 76–82, <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2014.10.008>.
407. Sarmiento J, Torres A, Guardiola JJ, Millá J, Nadal P, Rozman C. Statistical modeling of prognostic indices for evaluation of critically ill patients. *Crit. Care Med.* 1991; 19(7): 867-870.
408. Schoeneberg C., Probst T., Schilling M., Wegner A., Hussmann B., Lendemans S. Mortality in severely injured elderly patients: a retrospective analysis of a German level 1 trauma center (2002–2011). *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014; 22: 45, <https://doi.org/10.1186/s13049-014-0045-3>.

409. Schuetz P., Matthias B., Christ-Crain M. et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – № 55. – P. 651–662. 15.
410. Schuetzn P., Maurer P., Punjabi V. et al. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients // *Crit. Care.* – 2013. – № 17. – P. 115. 16.
411. Sellmann T., Miersch D., Kienbaum P., Flohé S., Schneppendahl J., Lefering R.; DGU Trauma Registry. The impact of arterial hypertension on polytrauma and traumatic brain injury. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(49): 849–856.
412. Semenov AV, Novikova OV. The features of treatment of traumatic brain injury in combination with maxillofacial injuries in conditions of the neurosurgery department. *Bulletin of East Siberian Scientific Center of Siberian Department of Russian Academy of medical Science.* 2005; (3): 138-139. Russian (Семенов А.В., Новикова О.В. Особенности лечения черепно-мозговой травмы, сочетанной с челюстно-лицевыми повреждениями в условиях нейрохирургического стационара // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2005. № 3. С.138-139.)
413. Semenov AV, Sorokovikov VA, Boychuk IV, Borisov EB. Emergent neurosurgical aid for associated traumatic brain injury with cerebral compression and acute intracranial hematoma. *Bulletin of East Siberian Scientific Center of Siberian Department of Russian Academy of Medical Science.* 2011; (6): 198-205. Russian (Семенов А.В., Сороковиков В.А., Бойчук И.В., Борисов Э.Б. Неотложная нейрохирургическая помощь при сочетанной черепно-мозговой травме, сопровождающейся сдавлением головного мозга и острой внутричерепной гематомой // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского*

- отделения Российской академии медицинских наук. 2011. № 6. С. 198-205.)
414. Semenov AV, Sorokovikov VA, Zhivotenko AP. The experience with removal of acute traumatic intracranial hematoma by means of local fibrinolysis in associated injury. In: Siberian international neurosurgery forum: the collection of scientific materials. Novosibirsk, 2012. p. 181. Russian (Семенов А.В., Сороковиков В.А., Животенко А.П. Опыт удаления острых травматических внутримозговых гематом методом локального фибринолиза при сочетанной травме // Сибирский международный нейрохирургический форум: сборник научных материалов. Новосибирск, 2012. С. 181.)
415. Semenov AV. Prehospital diagnostics and prediction of outcomes of associated traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2007; (3): 56-59. Russian (Семенов А.В. Догоспитальная диагностика и прогнозирование исходов сочетанной черепно-мозговой травмы // Нейрохирургия. 2007. № 3. С. 56-59.)
416. Şentürk G.Ö., Ünlüer E.E., Vandenberg N., Yavaş Ö., Eroglu O., Sürüm N., Üstüner F., Kayayurt K. The prognostic value of cystatin C compared with trauma scores in multiple blunt trauma: a prospective cohort study. *J Emerg Med* 2013; 44(6): 1070–1076, <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.11.037>.
417. Septic shock: current pathogenetic concepts, optimal management, and future perspectives/Ed. Sakorafas G. H., Tsiotou A. G. New York, 2005. Nova Science Publishers. P. 77-82.
418. Shaposhnikov YuG, Nazarenko GI, Mironov NP, Rozinov VM. The system of estimation of injury severity (the current state and perspectives of the problem). *Orthopedics, Traumatology and Prosthetics*. 1990; (4): 1-5. Russian (Шапошников Ю.Г., Назаренко Г.И., Миронов Н.П., Розинов В.М. Система оценки тяжести травм (состояние и перспективы

- проблемы) // Ортопедия, травматология и протезирование. 1990. № 4. С. 1-5.)
419. Shchedrenok VV, Yakovenko IV, Moguchaya OV. The clinical and organizational aspects of associated traumatic brain injury. Saint Petersburg, 2010. 434 с. Russian (Щедренок В.В., Яковенко И.В., Могучая О.В. Клинико-организационные аспекты сочетанной черепно-мозговой травмы. СПб., 2010. 434 с.)
420. Shi C, Qi J, Huang P, et al. MicroRNA-17/20a inhibits glucocorticoid-induced osteoclast differentiation and function through targeting RANKL expression in osteoblast cells. *Bone*. 2014 Nov;68:67-75. doi: 10.1016/j.bone.2014.08.004
421. Shinzawa M., Akiyama T. Regulation of central tolerance by RANKL signaling // *Clin. Calcium*. 2011. Vol. 21, № 8. P. 1193–1199
422. Siamak M.-K., Victoria P.W. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects // *Int J Dermatol*. 2010. Vol. 49(3). P. 239-248.
423. Silverman SL, Kupperman ES, Bukata SV, Members of IOF Fracture Working Group Fracture healing: a consensus report from the International Osteoporosis Foundation Fracture Working Group *Osteoporos Int* (2016) 27:2197–2206 DOI 10.1007/s00198-016-3513-y
424. Sokolov VA, Klopov LG. The clinical statistic classification of associated and multiple injuries with elements of prediction. *Orthopedics, traumatology and prosthetics*. 1990; (10): p. 54-57. Russian (Соколов В.А., Клопов Л.Г. Клинико-статистическая классификация сочетанных и множественных травм с элементами прогнозирования // Ортопедия, травматология и протезирование. 1990. № 10. С. 54-57.)
425. Soni N., Samson D., Galaydick J. L. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis // *J. Hosp. Med.* – 2013. – № 9. – P. 530–540
426. Søreide K. Clinical and translational aspects of hypothermia in major trauma patients: from pathophysiology to prevention, prognosis and potential

- preservation. *Injury* 2014; 45(4): 647– 654, <https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.12.027>.
427. Sousa A.N., Paiva J.A., Fonseca S.A., Raposo F.J., Loureiro A.M., Valente L.F., Gonçalves A.M., Cabral A.T., Almeida L. Trauma scores in the management of polytrauma patients: which one and what for? *Acta Med Port* 2011; 24(6): 943–950.
428. Stanel P.F. Current concept of polytrauma management: from ATLS to «damage control» // *Orthopade.2010. №34(9)*. P. 823–836.
429. Stephenson SC, Langley JD, Civil ID. Comparing measures of injury severity for use with large databases. *J. Trauma*. 2002; 53(2): 326-332. PMID: 12169942.
430. Sugiyama T, Suzuki S, Yoshida T, et al. Incidence of symptomatic vertebral fractures in women of childbearing age newly treated with high-dose glucocorticoid. *Gend Med*. 2010;7:218-29. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2010.06.004>
431. Takayanagi H. New developments in osteoimmunology. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Nov;8(11):684-9. doi: 10.1038/nrrheum.2012.167.
432. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2(7872): 81–84, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91639-0).
433. Teasdale GM, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet*. 1974; 2(7872): 81-84. PMID: 4136544.
434. Tebby J., Lecky F., Edwards A., Jenks T., Bouamra O., Dimitriou R., Giannoudis P.V. Outcomes of polytrauma patients with diabetes mellitus. *BMC Med* 2014; 12: 111, <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-111>.
435. Teeuwen PHE, Bremers AJA, Groenewoud JMM, van Laarhoven CJHM, Bleichrodt RP. Predictive Value of POSSUM and ACPGBI Scoring in Mortality and Morbidity of Colorectal Resection: A Case–Control Study. *J. Gastrointest. Surg*. 2011; 15(2): 294-303. doi: 10.1007/s11605-010-1354-0.

436. Teoh LS, Gowardman JR, Larsen PD, Green R, Galletly DC. Glasgow Coma Scale: variation in mortality among permutations of specific total scores. *Intensive Care Med.* 2000; 26(2): 157-161.
437. Thanapaisal C., Saksaen P. A comparison of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score and the Trauma-Injury Severity Score (TRISS) for outcome assessment in Srinagarind Intensive Care Unit trauma patients. *J Med Assoc Thai* 2012; 95(Suppl 11): S25–S33.
438. Theusinger O.M., Wanner G.A., Emmert M.Y., Billeter A., Eismon J., Seifert B., Simmen H.P., Spahn D.R., Baulig W. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry (ROTEM) is associated with higher mortality in patients with severe trauma. *Anesth Analg* 2011; 113(5): 1003–1012, <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31822e183f>.
439. Timsit JF, Fosse JP, Troché G, De Lassence A, Alberti C, Garrouste-Orgeas M, et al. Accuracy of a composite score using daily SAPS II and LOD scores for predicting hospital mortality in ICU patients hospitalized for more than 72 h. *Intensive Care Med.* 2001; 27(6): 1012-1021.
440. Tohira H, Jacobs I, Mountain D, Gibson N, Yeo A. Systematic review of predictive performance of injury severity scoring tools. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2012; 20: 63. doi: 10.1186/1757-7241-20-63.
441. Tohira H., Jacobs I., Mountain D., Gibson N., Yeo A. Systematic review of predictive performance of injury severity scoring tools. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012; 20: 63, <https://doi.org/10.1186/1757-7241-20-63>.
442. Török Á., Bancu Ș., Neagoe R., Mureșan M., Kántor T., Suciú A., Vas K.E., Nagy Ö. The utility of the predictive scores in polytrauma with abdomino-pelvic injuries: a series of 38 patients. *Chirurgia (Bucur)* 2014; 109(1): 44–47.
443. Tosteson ANA, Melton LJ, Dawson-Hughes B, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos. Int.* 2008;19(4):437-447. doi: 10.1007/s00198-007-0550-6.

444. Trentzsch H., Lefering R., Nienaber U., Kraft R., Faist E., Piltz S. The role of biological sex in severely traumatized patients on outcomes: a matched-pair analysis. *Ann Surg* 2015; 261(4): 774–780, <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000789>.
445. Tsibin YuN, Galtseva IV, Rybakov IR, Frolov GM. Point estimation of shock potential of injuries in dependence on their location and patterns. In: *Traumatic Shock*. Leningrad, 1977. Issue 4. p. 60-62. Russian (Цибин Ю.Н., Гальцева И.В., Рыбаков И.Р., Фролов Г.М. Балльная оценка шокогенности травм в зависимости от их локализации и характера // *Травматический шок*. Л., 1977. Вып. 4. С. 60-62.)
446. V. Jelsky, S. Zyablitsev, I. Strelchenko et al. The critical terms of cranial-cerebral traumatic illness course. *Journal of Neurotrauma*. Abstracts from the 11th-Symposium of the International Neurotrauma society. 2014, March 19-23; Budapest, Hungary; 2014: 15.
447. van Dijk F, Cobben J, Kariminejad A et al. Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. *Mol Syndromol*. 2011. doi: 10.1159/000332228
448. Vassar MJ, Lewis FR Jr, Chambers JA, Mullins RJ, O'Brien PE, Weigelt JA, et al. Prediction of outcome in intensive care unit trauma patients: a multicenter study of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE), Trauma and Injury Severity Score (TRISS), and 24-hour intensive care unit (ICU) point system. *J. Trauma*. 1999; 47(2): 324-329.
449. Vassar MJ, Wilkerson CL, Duran PJ, Perry CA, Holcroft JW. Comparison of APACHE II, TRISS, and a proposed 24-hour ICU point system for prediction of outcome in ICU trauma patients. *J. Trauma*. 1992; 32(4): 490-499. PMID:1569623.
450. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatas S. The SOFA (sepsis-relate organ failure assessment) score to describe organ dysfunction failure. *Intensive Care Med*. 1996; 22(7): 707–710.